



TITLE:

含窒素複素環式カルベン触媒を用いる反応の開発(Digest_要約)

AUTHOR(S):

鋤野, 哲

CITATION:

鋤野, 哲. 含窒素複素環式カルベン触媒を用いる反応の開発. 京都大学, 2014, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2014-03-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18204>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により全文は2022-04-01に公開; 許諾条件により要約は2014-10-01に公開; 許諾条件により要旨は2014-06-20に公開

博士論文

含窒素複素環式カルベン
触媒を用いる反応の開発

2 0 1 3

京都大学大学院薬学研究科創薬科学専攻

鋤野 哲

謝 辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授に衷心より感謝の誠を捧げます。

修士課程入学時から研究の厳しさや喜び、研究に対する哲学をご指導下さいました京都大学大学院薬学研究科・山田健一准教授に心より御礼申し上げます。

多大なる御助言、激励を頂いた京都大学大学院薬学研究科・山岡庸介助教に心より感謝の意を表します。

多大なる御助言、御協力を頂いた同志社女子大学薬学研究科・富岡清教授、山本康友助教、並びに京都大学大学院薬学研究科薬品合成化学分野の諸兄に心より御礼申し上げます。

有機合成化学及び実験化学の基礎をご指導頂いた崇城大学薬学部・原野一誠教授、吉武康之准教授、山口幸輝助教に心より感謝の意を表します。

共に実験を行い、日夜討論を交わした原田慎吾博士に心より感謝致します。共に研究に励んだ姜法雄修士、王胤力学士に心より感謝の意を表します。

京都大学大学院薬学研究科・川端猛夫教授、並びに竹本佳司教授には、論文を査読していただき多くのご教示を賜りました。深甚なる感謝の意を表します。

本研究に関する質量分析および元素分析を測定していただきました京都大学薬学部質量分析室並びに京都大学有機微量元素分析総合施設の各氏に感謝致します。

本研究の一部は笹川科学研究助成の支援により達成されたものであり、ここに感謝致します。

最後に、全ての面で支えてくれた家族、友人に深く感謝致します。

2014 年 3 月

鋤野 哲

略語表

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DFT	density functional theory
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
LG	leaving group
Me	methyl
Mes	mesityl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ph	phenyl
PPY	4-pyrrolidinopyridine
proton sponge	1,8-bis(dimethylamino)naphthalene
<i>s</i>	selectivity factor
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
V-40	1,1'-azobis(cyclohexane-1-carbonitrile)

第 1 章 序論

第 1 節 はじめに

有機触媒もしくは有機分子触媒と邦訳される **Organocatalyst** は、金属を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄などの元素から成り、触媒作用をもつ低分子有機化合物を指す。**Organocatalyst** という言葉は 2000 年に MacMillan により提唱された。

有機触媒はその機能を発現するメカニズムに応じて第二級アミン触媒（プロリン及びその誘導体）、相関移動触媒、有機塩基触媒（グアニジン、フォスファゼンなど）、有機酸触媒（ジオール、チオ尿素、リン酸、ジカルボン酸など）、及び有機求核触媒（ジメチルアミノピリジン、含窒素複素環式カルベンなど）に分類される。

有機触媒の歴史は 20 世紀中頃にさかのぼる。例えば、1970 年代にはプロリンを用いる不斉 Robinson 環化反応が報告された¹。さらにこのケミストリーの源流は 1954 年に Stork らの開発したエナミン法にさかのぼることができる²。しかしその後、多くの有機化学者の興味は 20 世紀後半に急速に発達した金属触媒へと向かっていた。

2000 年に List、Barbas らはプロリンによる不斉アルドール反応を報告し³、次いで MacMillan らはフェニルアラニン由来のアミン触媒で不斉 Diels–Alder 反応が可能であることを報告した⁴。また、1999 年に丸岡、大井らはこれまで Merck 社により見いだされたシンコナルカロイド由来のアンモニウム塩が主流であった相関移動触媒を一新するデザイン型相関移動触媒を報告した⁵。

これらの 2000 年前後の論文が契機となってより活性の高い触媒の探索が行われるようになり、わずか 10 数年の間に様々な触媒が見いだされた。現在では生体触媒（酵素）や金属触媒に次いで第三の触媒として認知されるようになり、不斉触媒の開発も盛んに行われている。

筆者は所属研究室で開発したラジカル反応の不斉化に取り組むことから研究を開始し、そのための不斉源として有機触媒の一種である含窒素複素環式カルベン触媒を採用した。ラジカル及びカルベンという異なる二つの活性種の制御は極めて難しく複雑な混合物が得られたが、生成物を精査したところアミド化合物が得られることが分かった。アミド生成の機構を調べていくにつれアミドはカルベン触媒の作用で生成していることが示唆された。当初期待した反応ではないものの、筆者はこの予想外の反応に興味を持ち、含窒素複素環式カルベン触媒を用いる反応の開発に取り組むことにした。

本研究では、カルベン触媒による α -非分岐アルデヒド選択的なアミド、エステル、及びカルボン酸への変換反応を開発した（第2章）。続いて不斉反応へと展開し、ニトロインダン型キラルカルベン触媒を用いる第二級アルコールの不斉アシル化反応の開発を行った（第3章）。さらに、ニトロインダン型キラルカルベン触媒を用いる不斉ベンゾイン反応について検討した（第4章）。

第2節 含窒素複素環式カルベン⁶

1960 年に Wanzlick らにより提唱された含窒素複素環式カルベン (N-heterocyclic carbene, NHC) は窒素や硫黄等のヘテロ原子により安定化されたカルベンである⁷。NHC はヘテロ原子の孤立電子対からの中心炭素の空の p 軌道への電子供与、及びヘテロ原子の誘起効果による中心炭素の電子対の非局在化により一重項カルベンとして安定化されると言われている (Figure 1)⁸。

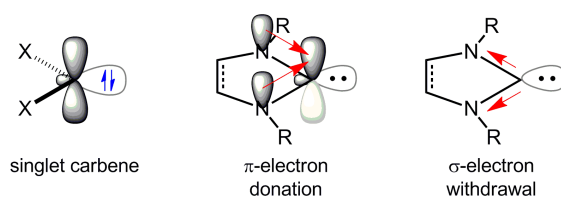


Figure 1. Stabilization of singlet carbenes.

代表的なものとしてチアゾリリデン **A**、イミダゾリニリデン **B**、イミダゾリリデン **C**、トリアゾリリデン **D** がある (Figure 2)。NHC は優れた σ 供与能や熱的安定性から遷移金属の配位子としての利用が見い出され、ホスフィンに変わる新たな配位子として急速に広まった。オレフィンメタセシスに用いられる第2世代 Grubbs 触媒はその好例である⁹。

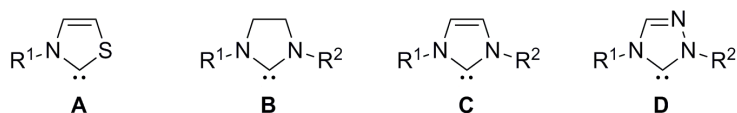


Figure 2. General types of N-heterocyclic carbenes.

一方で、NHC は単独でも触媒として機能する。その強いブレンステッド塩基性から一般塩基触媒として作用した報告例もあるが、大部分は基質への求核攻撃を介して触媒作用を発現する求核触媒としての利用である。生体内では補酵素チアミン二リン酸がチアゾリリデンとして重要な生体反応に関わっている。チアゾリリデン型 NHC が多く用いられてきた経緯があるが、近年では不斉合成の観点からトリアゾリリデン型 NHC が注目されている。2 価の硫黄原子に代えて 3 価の窒素原子を導入することで更なる不斉場及び電子状態のチューニングが可能となるからである (Figure 3)。

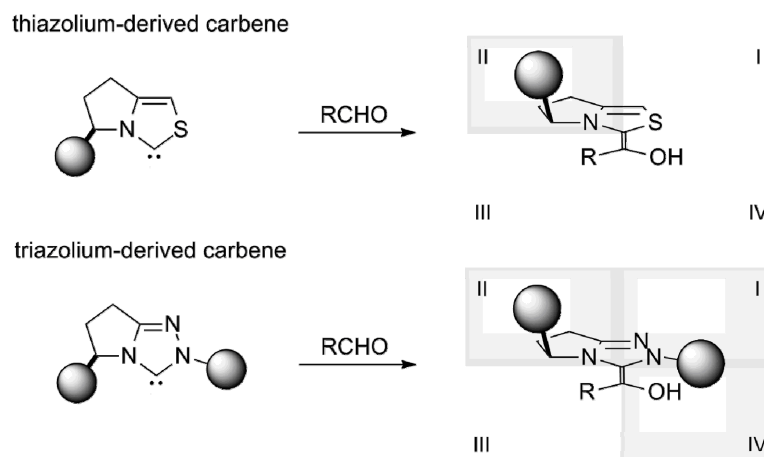


Figure 3. Mapping of the steric space around the carbene center.

これまでに開発された主なキラル NHC 前駆体の構造を **Figure 4** に示す。**Enders** らが報告したキラルトリアゾリウム塩 **A**¹⁰が草分けとなり、これよりキラルトリアゾリウム塩の開発が盛んになった。**Leeper** らは二環性トリアゾリウム塩 **B** の合成法を報告した¹¹。この骨格は不斉誘起に極めて有効なことがわかり、**Enders** ら¹²及び **Rovis** ら¹³による優れたキラルトリアゾリウム塩 **C**、**D** の開発へと繋がった。

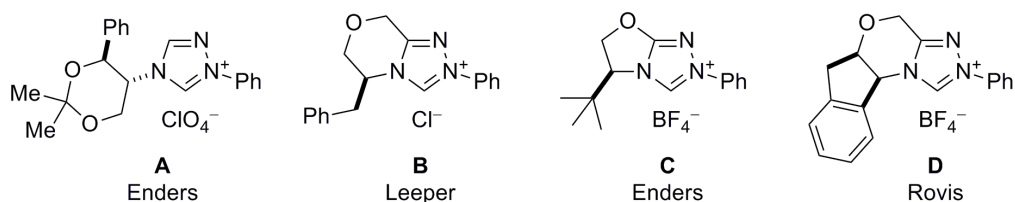
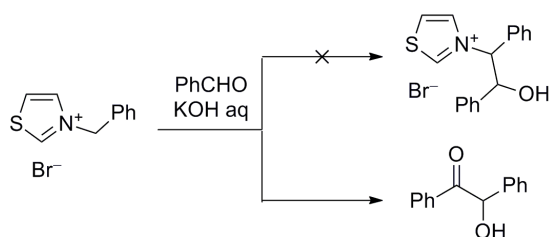


Figure 4. Chiral NHC precursors.

第3節 アシルアニオン等価体の反応

1943年に鶴飼らは塩基存在下、ベンジルチアゾリウムのベンジル位を脱プロトン化してベンズアルデヒドに付加させようと反応させたところ、期待したアルコールは得られず、予期せずベンゾイン成績体を得られたと報告した¹⁴ (Scheme 1)。



Scheme 1. Discovery of benzoin condensation by Ukai.

本反応の反応機構は不明であったが、その後 Breslow らにより NHC を活性種とする機構が提唱された¹⁵ (Figure 5)。まず、チアゾリウム塩の C2 位の水素が塩基によって脱プロトン化されカルベンが発生する。カルベンがベンズアルデヒドに付加し、水素移動を経てエナミンが発生する。このエナミンがもう一分子のベンズアルデヒドに付加し、カルベンの再生を伴ってベンゾインが生成する機構である。この反応機構では、カルベンが作用することで本来求電子的なカルボニル炭素が求核種へと極性転換 (Umpolung) している。アシルアニオン等価体として作用した鍵中間体のエナミンは提唱者の名を冠して Breslow 中間体と呼ばれている。

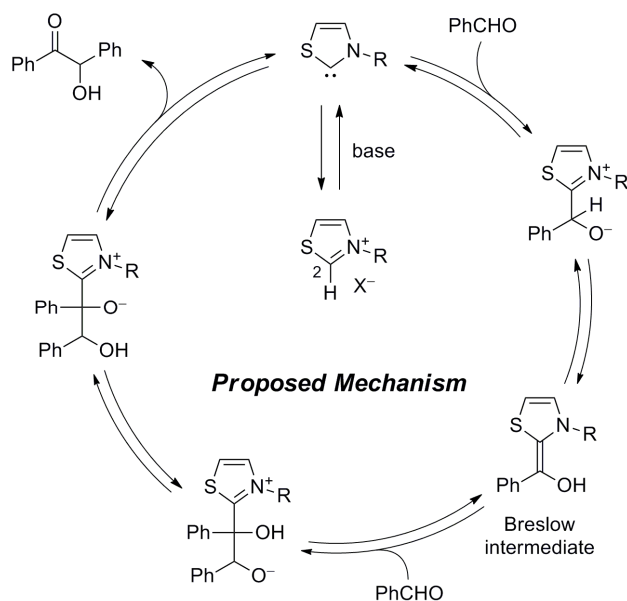
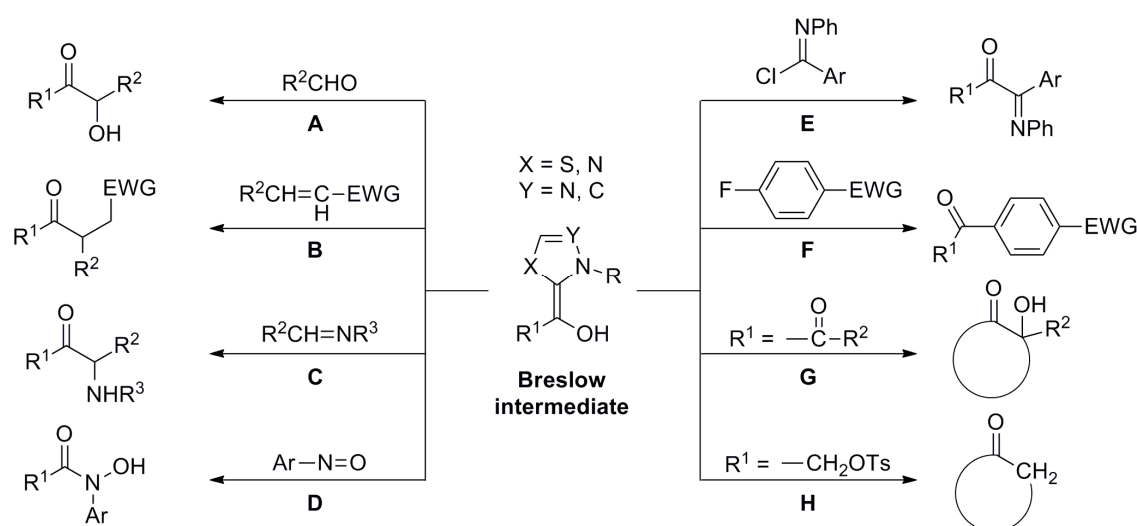


Figure 5. Proposed mechanism of NHC-catalyzed benzoin condensation.

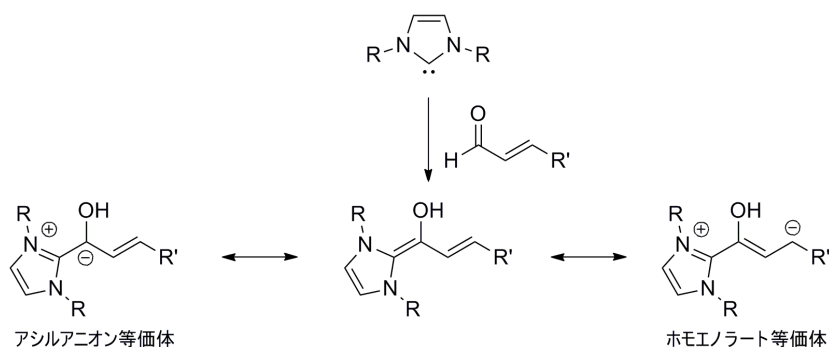
ベンゾイン反応は当初アルデヒド同士の自己二量化反応に限られていたが、その後研究が進み、**Breslow** 中間体と様々な求電子剤との交差反応が報告されるようになった (**Scheme 2**)。片方の成分を大過剰用いたり、芳香族アルデヒドのオルト位に置換基を導入することで、異なるアルデヒド間での交差ベンゾイン反応 (**A**) を優先させる手法が報告された¹⁶。電子求引基により活性化されたオレフィンへの付加 (**B**: **Stetter** 反応) も報告された¹⁷。アザベンゾイン反応と呼ばれるイミンとの反応 (**C**) では、 α -アミノケトンが得られる¹⁸。ニトロソ化合物との反応 (**D**) ではヒドロキサム酸が得られる¹⁹。塩化イミドイルとの反応 (**E**)²⁰や芳香族への求核置換反応 (**F**)²¹も報告された。分子内反応であればケトンとの交差反応 (**G**)²²や S_N2 反応 (**H**)²³が進行することも報告された。現在これらの交差反応の不斉化が盛んに研究されている。



Scheme 2. Reactions of Breslow intermediate.

第4節 ホモエノラート等価体の反応

α,β -不飽和アルデヒドに NHC が付加して生じる Breslow 中間体の共鳴構造を考えると、アシルアニオンの他にホモエノラートとしての振る舞いが期待される。実際に、カルベンの窒素上の置換基を嵩高くすると立体障害によりアシルアニオンとしての反応が抑制され、ホモエノラートとして位置選択的にアルデヒドの β 位で求電子剤と反応させることができる (Scheme 3)。



Scheme 3. Resonance structures of Breslow intermediate derived from enal.

2004 年に Bode らは α,β -不飽和アルデヒドと芳香族アルデヒドとの反応による γ -ブチロラクトン合成を報告した²⁴。この反応では NHC が不飽和アルデヒドに付加して生じる Breslow 中間体が β 位で芳香族アルデヒドに求核付加する (Figure 6)。生じたアルコキシドが互変異性化により生じるアシルアゾリウムと反応して触媒が再生すると共に γ -ブチロラクトンが得られる。

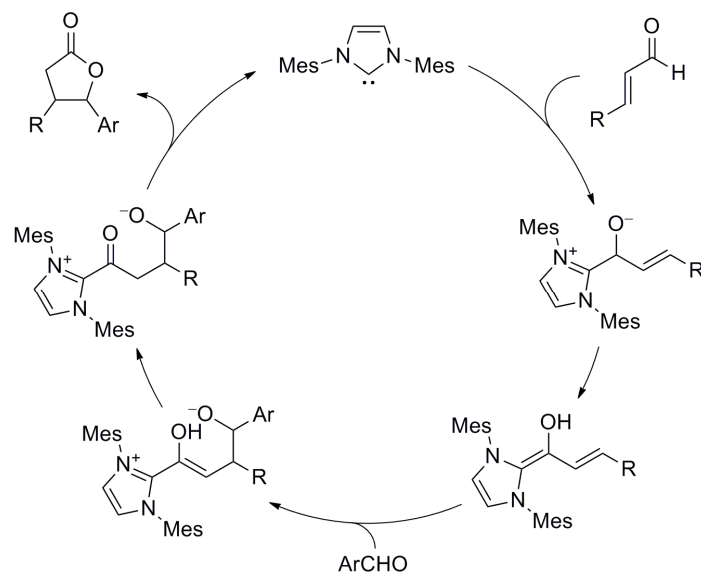


Figure 6. Synthesis of γ -butyrolactone.

その後、ホモエノラート等価体と様々な求電子剤との反応が報告された (Figure 7)。芳香族アルデヒドに変えてケトン (**A**) を用いると第四級炭素を持つ γ -ブチロラクトンが得られた²⁵。イミン (**B**) を用いる γ -ラクタムの合成も報告された²⁶。*N*-アシルジアゼン (**C**) を用いるとピラゾリジノンが得られる²⁷。アゾメチンイミン (**D**) も受容体として利用できる²⁸。

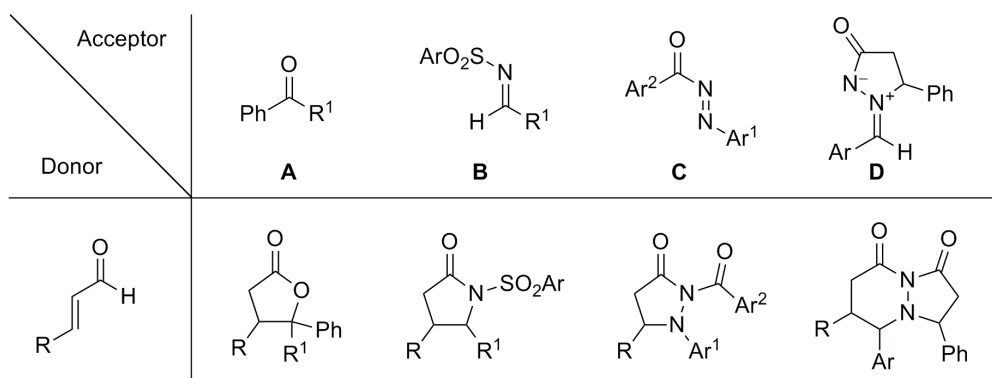


Figure 7. Cross reactions.

第5節 アシルアゾリウム種

前節で述べたホモエノラート等価体の反応における中間体アシルアゾリウム種の構造はアシル化された NHC であり、チアミんピロリン酸依存性酵素反応における重要中間体として生体内でのアシル化反応に関与する²⁹ (Figure 8)。

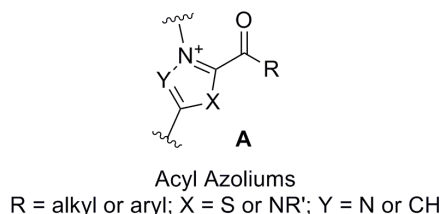
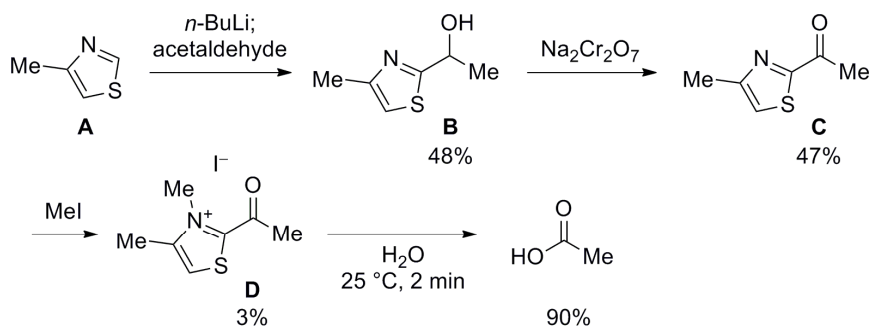


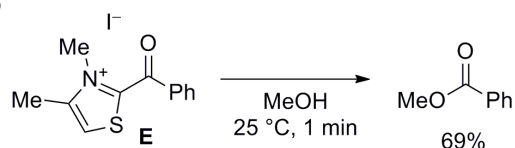
Figure 8. Acylazoliums.

1961 年に Daigo らによりアセチルチアゾリウム **D** の合成が報告された³⁰ (Scheme 4)。チアゾール **A** の酸性プロトン脱プロトン化しアセトアルデヒドに付加させアルコール **B** とし、二クロム酸ナトリウムによる酸化でアセチルチアゾール **C** とした。**C** を *N*-アルキル化すると低収率ながらアセチルチアゾリウム **D** が得られた。こうして得られた **D** や **E** は水やメタノールによって極めて速やかに加溶媒分解された³¹。

Daigo (1961)



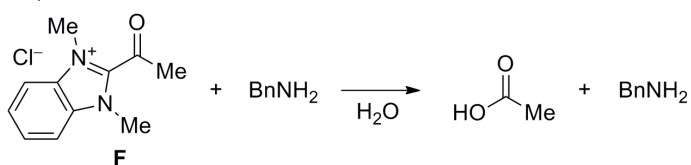
Ingraham (1962)



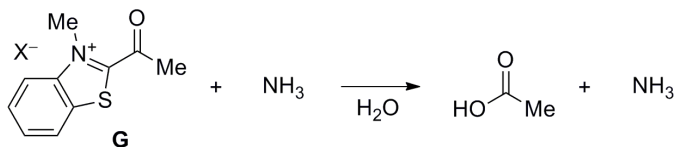
Scheme 4. Synthesis and solvolysis of acylthiazoliums.

一方、Owen らはアシルアゾリウムとアミンとの反応が極めて遅いことを見出した。水溶液中でベンジルアミンのアセチルイミダゾリウム **F** によるアシル化を試みたところ、予期せず水が優先してアシル化された (Scheme 5) ³²。アセチルチアゾリウム **G** にも同様の興味深い化学選択性があることが報告されている ³³。

Owen (1987)



Owen (1990)

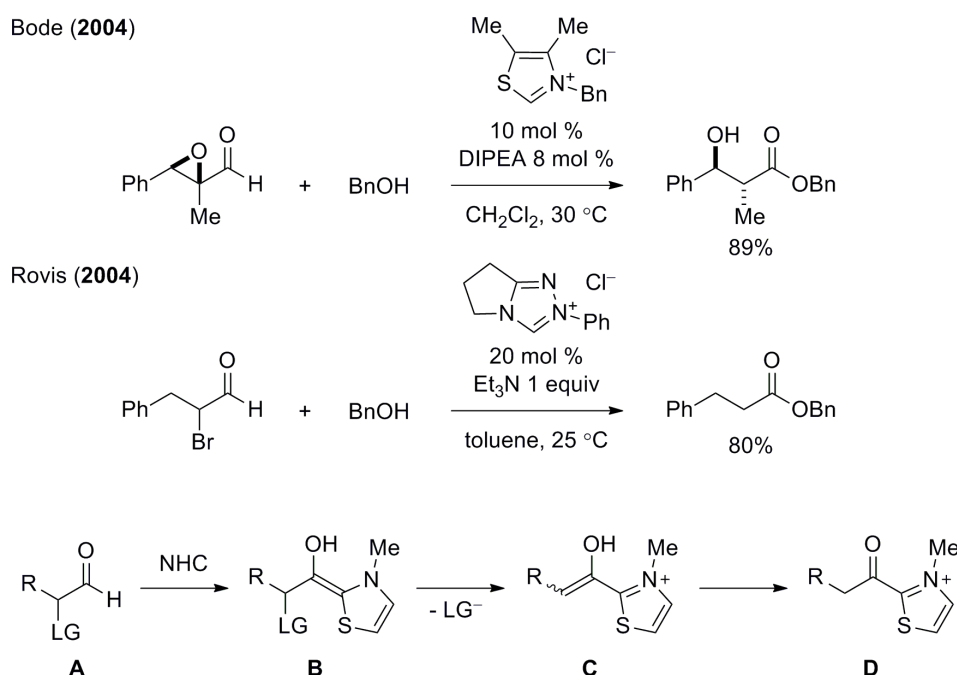


Scheme 5. Hydrolysis of acylazoliums preferred over aminolysis.

以上のようにアシルアゾリウム種は酸素求核剤に対する良い化学量論的なアシル化剤であり、非常に興味深い性質を有するものの、簡便な合成法が無くその研究は 2000 年前半になるまで未開拓であった。

第6節 NHC を用いるアシルアゾリウム発生法の発見と求核剤による捕捉

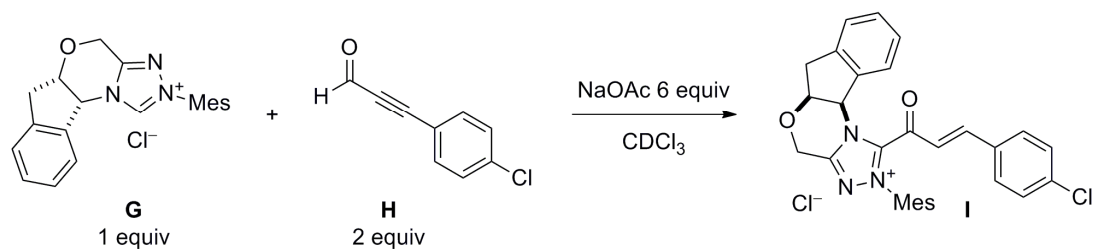
2004 年に Bode、Rovis らは NHC 及び α 位に脱離基を導入したアルデヒドからのアシルアゾリウムの新規発生法を報告した³⁴ (Scheme 6)。これらの反応では α 位が酸化されたアルデヒドがアルコールと反応しエステルへと変換された。アシルアゾリウム発生機構は以下のように提唱された。 α 位に脱離基を導入したアルデヒド **A** に NHC が付加して生じる Breslow 中間体 **B** から α 位の脱離基が脱離し、互変異性化してアシルアゾリウム **D** が発生する機構である。



Scheme 6. Reactions of α -oxidized aldehydes to give esters via acylazoliums by Bode and Rovis.

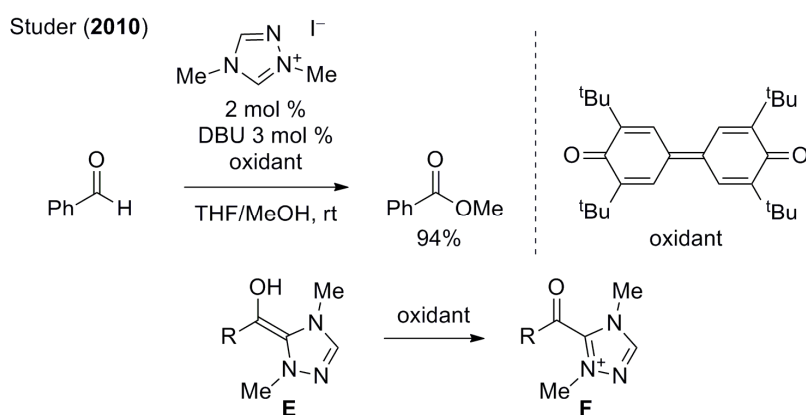
後に Bode らは推定中間体であったアシルアゾリウムの検出に成功した³⁵ (Scheme 7)。カルベン前駆体 **G**、アルデヒド **H**、及び酢酸ナトリウムを加え、重クロロホルム中で攪拌するとアシルトリアゾリウム **I** が生じた。**I** は極めて不安定であり単離は困難であったが、系中で発生した **I** を各種スペクトル解析により同定した。

Bode (2011)



Scheme 7. Bode's experiment to detect acylazolum.

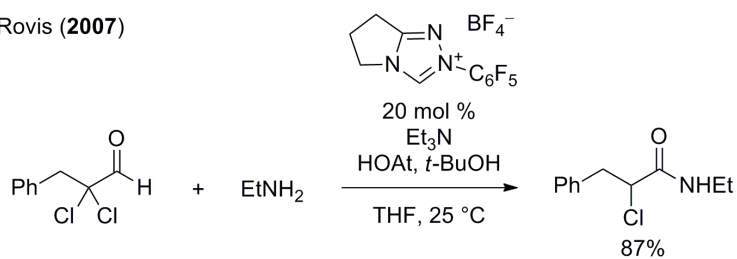
Studer らは NHC、アルデヒド、及び酸化剤を用いるアシルアゾリウムの発生法を報告した (Scheme 8) ³⁶。外部酸化剤存在下、芳香族アルデヒドもしくは α,β -不飽和アルデヒドがアルコールと収率よく反応しエステルへと変換された。本反応では NHC 及びアルデヒドより生じる Breslow 中間体 **E** が外部酸化剤により酸化されてアシルアゾリウム **F** を生じる機構が提唱された。



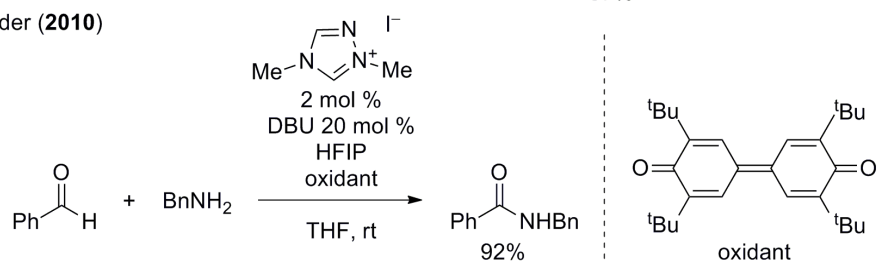
Scheme 8. Studer's oxidative formation of acylazolum from Breslow intermediate.

一方、アミド化は求核触媒を用いる活性エステル法を組み込むことで達成された (Scheme 9)。Rovis らは HOAt を、Studer らは HFIP を求核触媒として用いてアシルアゾリウムを捕捉し、アミンとの反応を促進させた³⁷。

Rovis (2007)



Studer (2010)



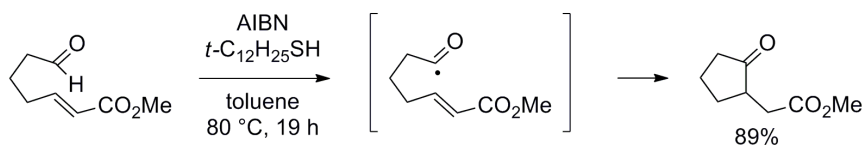
Scheme 9. Amide formation via acylazolium by Rovis and Studer.

第2章 NHC 触媒による α -非分岐アルデヒドの選択的アミド化、エステル化、及び酸化反応

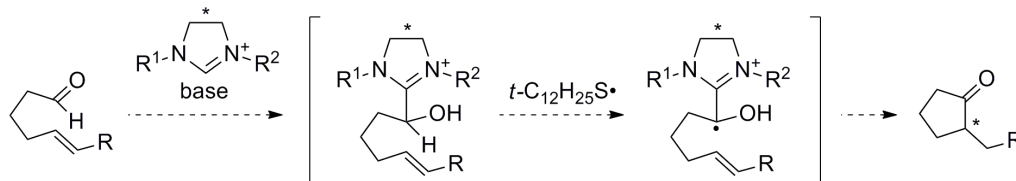
第1節 NHC 触媒を用いるアルデヒドのアミド化反応の発見の経緯

当研究室ではチオール触媒を用いるアシルラジカルの分子内オレフィンへの付加閉環反応を報告している³⁸ (Scheme 10)。この反応では、チオールから発生したチイルラジカルがアルデヒドのホルミル水素を引き抜いてアシルラジカルが生じ、分子内のオレフィンへ付加して α -置換ケトンが得られる。そこで、もしこの反応をキラルカルベン存在下行ない、カルベンがアルデヒドに付加して生じる四面体型の中間体が、Breslow 中間体を生じるより速くチイルラジカルによって水素引き抜きを受ければ、生じたラジカルが環化する際にキラルカルベンによる立体制御を受け、光学活性ケトンが得られると期待した。

Thiol-Catalyzed Acyl Radical Cyclization of Alkenals



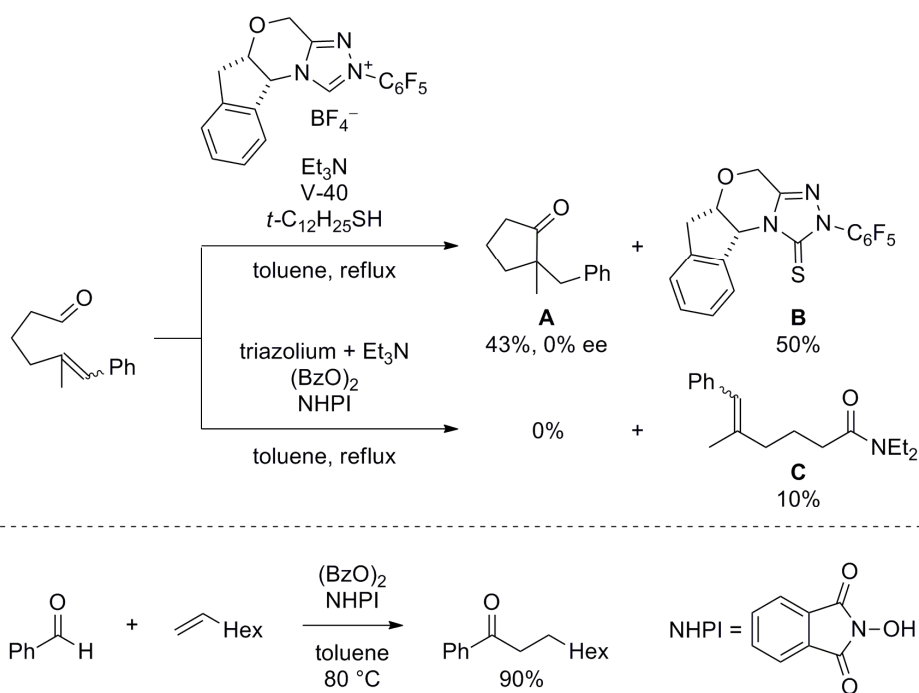
Expected Asymmetric Reaction by Carbene Catalysis



Scheme 10. Expected asymmetric radical cyclization with chiral NHC.

Rovis らにより合成されたキラルカルベン前駆体とトリエチルアミン存在下、V-40 をラジカル開始剤に用いて、チオール触媒による環化反応を行った (Scheme 11)。環化体 **A** は得られたもののラセミ体であった。副生成物 **B** が得られたことから、キラルカルベンがチオールもしくはチイルラジカルと反応してしまうことが分かった。そこで、チオールを用いない条件を検討することにした。

石井らは過酸化ベンゾイル ((BzO)₂) と *N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を用いるアシルラジカルのおレフィンへの付加反応を報告している³⁹。そこで本条件を用いて反応を行なった。すると目的の環化体は全く得られず、予期せずアミド **C** が 10%収率ながら得られることが分かった。当初期待した反応ではなかったが、筆者はこの予想外の反応に興味を持ちさらに実験を行うことにした。



Tsujimoto, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2352.

Scheme 11. Unexpected amide formation.

第2節 反応条件の最適化

触媒量の NHC 前駆体 (**2a**) 存在下、NHPI、Et₃N、(BzO)₂、ヒドロシナムアルデヒド (**1a**) のトルエン溶液を 19 時間加熱還流したところ、ジエチルアミド (**3a**) が 18% 収率で得られた (Table 1, entry 1)。芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒドを用いて反応を行ったところ、アミドは全く得られなかった。Et₃N の代わりに Et₂NH を用いると室温でも反応が進行し、**3a** が 20% 収率で得られた (entry 2)。NHPI を加えずに反応を行うと収率が 7% まで低下した (entry 3)。

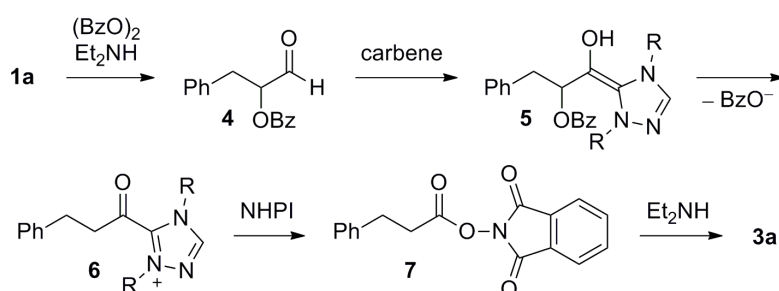
Table 1. Survey of oxidant, additive, and catalyst loading^a.

PhCH2CH2CHO (**1a**) + Et2NH (2 equiv) $\xrightarrow[\text{solvent, rt}]{\text{oxidant, additive 0.2 equiv, 2a}}$ PhCH2CH2C(=O)NEt2 (**3a**)

entry	oxidant/equiv	additive	2a /mol %	time/h	3a /yield
1 ^b	(BzO) ₂ /0.6	NHPI	20	19	18
2	(BzO) ₂ /0.6	NHPI	20	20	20
3	(BzO) ₂ /0.6	—	20	17	7
4	(BzO) ₂ /1	NHPI	20	19	29
5	(BzO) ₂ /1	HOBt	20	18	45
6	(BzO) ₂ /2	HOBt	20	20	55
7	(3-ClC ₆ H ₄ CO ₂) ₂ /2	HOBt	20	20	44
8	(3-ClC ₆ H ₄ CO ₂) ₂ /2	HOBt	20	20	40
9	(C ₆ F ₅ CO ₂) ₂ /1	HOBt	20	20	28
10	NIS/1.3	HOBt	20	10	20
11	NBS/1.3	HOBt	20	7	69
12	NCS/1.3	HOBt	20	6	76
13 ^c	NCS/1.3	HOBt	20	6	96
14 ^c	NCS/1.3	HOBt	10	13	92
15 ^c	NCS/1.3	HOBt	5	13	88
16 ^c	NCS/1.3	HOBt	2	13	79

^aThe solvent was toluene in entries 1–7 and CH₂Cl₂ in entries 8–14.
^bUnder reflux with Et₃N instead of Et₂NH. ^cWith 1.2 equiv Et₃N.

これらの結果より、アミド **3a** が生成する反応機構を以下のように推測した (Scheme 12)。まず、アルデヒドが Et_2NH と $(\text{BzO})_2$ によってエナミン経由で α -ベンゾイルオキシ化されて **4** を生じる。**4** にカルベンが付加し、Breslow 中間体 **5** が生成する。次いで安息香酸イオンの脱離と互変異性化を経由してアシルトリアゾリウム **6** が生じる。NHPI は求核触媒として働き、**6** から活性エステル **7** を生じて Et_2NH とのアミド化を促進する。エノール化し得ないベンズアルデヒドがアミドを与えなかったこともこの反応機構で説明できる。

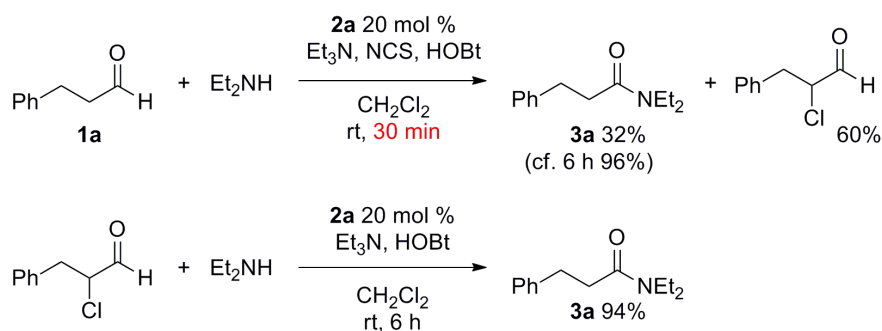


Scheme 12. Postulated mechanism.

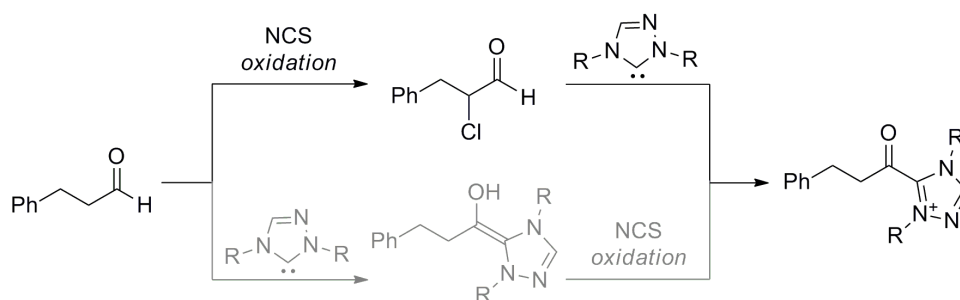
上記作業仮説に基づいて反応条件の最適化を行った。まず $(\text{BzO})_2$ を 1 当量用いて反応を行なったところ収率が 29%に向上した (entry 4)。NHPI の代わりにペプチド合成で汎用される 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を用いると収率が 45%に向上した (entry 5)。**2a** に代えてその他の NHC 前駆体を用いたが満足のいく結果は得られなかった (第 4 節参照)。

$(\text{BzO})_2$ の当量を 2 当量に増量して反応を行ったところ、わずかに収率は向上し 55%の **3a** が得られた (entry 6)。 $(\text{BzO})_2$ に電子求引性の置換基を導入することで α 位の酸化及びそれに次ぐ脱離の効率の向上を期待したが収率の改善は見られなかった (entries 7–9)。そこで過酸化物系の酸化剤に代えてハロゲン系の酸化剤を用いることにした。NIS を用いると収率は低調であったが (entry 10)、NBS を用いると収率が 69%まで向上した (entry 11)。NCS を用いることでより反応がきれいになり、76%収率でアミドが得られた (entry 12)。反応の進行とともに発生する HCl を捕捉するために Et_3N を加えて反応を行ったところ、6 時間で収率は 96%にまで向上した (entry 13)。

この反応を 30 分で停止したところ、**3a** が 32%収率で得られるとともに α -クロロアルデヒドが 60%収率で得られた (Scheme 13)。単離した α -クロロアルデヒドと Et_2NH を **2a**、HOBt、及び Et_3N 存在下、ジクロロメタン中室温で 6 時間反応させると **3a** が 94%収率で得られた。これらの結果は、本反応が主にアルデヒドの α 位のクロロ化と、NHC により触媒される求核剤のアシル化を経由して進行しており、Breslow 中間体の酸化は経由していないことを示している (Scheme 14)。そこで、先に **1a** と NCS を Et_2NH 存在下で攪拌し、そこに **2a**、 Et_3N 、及び HOBt を加えて反応を行ったところ、触媒量を低減しても (2–10 mol %) 収率よく反応が進行した (entries 14–16)。



Scheme 13. Determination of intermediate.

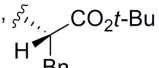


Scheme 14. Plausible substrate of oxidation with NCS.

第3節 基質一般性の検討

アルデヒド及びアミンについて基質一般性の検討を行った (Table 2)。直鎖脂肪族アルデヒド (**1b**) を用いると **3b** が 91%収率で得られた (entry 2)。シロキシ基を持つアルデヒド (**1c**) も本反応に適用でき、**2a** を 5 mol %用いると **3c** の収率は 56%に止まったものの 10 mol %まで増量すると **3c** が 87%収率で得られた (entry 3)。**1a** とアンモニア等価体であるジベンジルアミンを用いる反応では、ジベンジルアミド (**3d**) が 49%収率で得られるとともに、ベンジルアミド (**3e**) が予期せず 11%収率で得られた (Scheme 15)。この **3e** はジベンジルアミンと NCS の反応により生じるベンジルアミンに由来すると推測した。そこでジベンジルアミンと NCS が共存しないよう、L-プロリン触媒を用いてクロロ化を行うこととした。**1a** と NCS を 5 mol %の L-プロリン触媒存在下ジクロロメタン中室温で 9 時間攪拌し、そこに **2a**、Et₃N、HOBt、及びジベンジルアミンの溶液を加えて反応させたところ、**3d** が 71%収率で得られた (entry 4)。

Table 2. NHC-catalyzed amidation of aldehydes with amines^a.

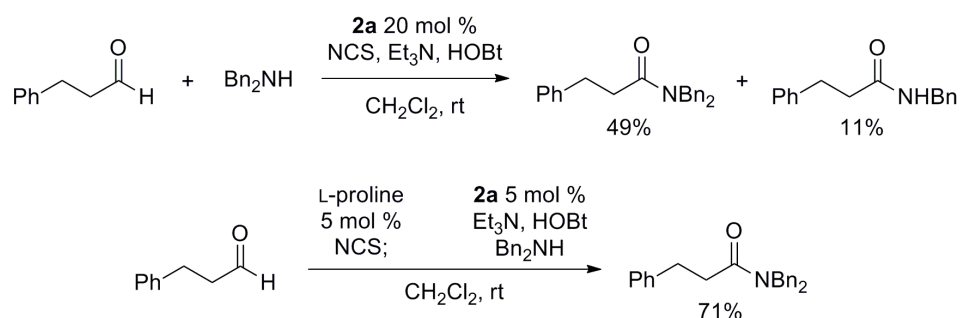
$ \begin{array}{c} \text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{H} \\ \mathbf{1} \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}^2\text{R}^3\text{NH} \\ 1.5\text{--}2 \text{ equiv} \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ rt}]{\begin{array}{c} \text{NCS 1 equiv (L-proline 5 mol \%);} \\ \mathbf{2a} \text{ 5 mol \%, Et}_3\text{N 1.2 equiv} \\ \text{HOBt 0.2 equiv} \end{array}} \begin{array}{c} \text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3 \\ \mathbf{3} \end{array} $				
entry	1 /R ¹	amine ^b R ² , R ³	time/h	3 /%yield
1 ^c	1a /Ph(CH ₂) ₂	Et, Et	13	3a /88
2	1b /Me(CH ₂) ₅	Et, Et	12	3b /91
3 ^d	1c /TBSO(CH ₂) ₃	Et, Et	9	3c /87
4	1a /Ph(CH ₂) ₂	Bn, Bn	20	3d /71
5 ^e	1a /Ph(CH ₂) ₂	H, Bn	23	3e /72
6 ^f	1a /Ph(CH ₂) ₂	H, OMe	23	3f /81
7 ^f	1a /Ph(CH ₂) ₂	H, 	19	3g /76 ^g

^a Entries 1–3 were conducted without L-proline, while entries 4–7 were conducted with L-proline.

^b Used 2 equiv in entries 1–3 and 1.5 equiv in entries 4–7. ^c From Table 1, entry 15 for comparison.

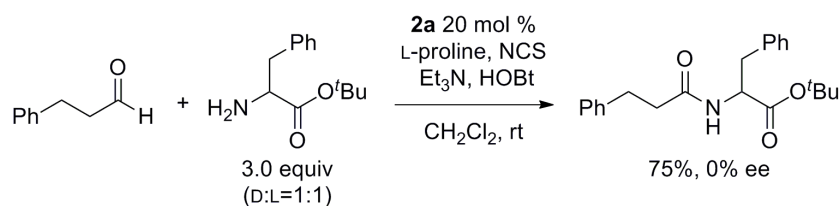
^d With 10 mol% **2a**. ^e BnNH₂ was added over 3 h. ^f HCl salt of R₂R₃NH was added instead of free amine.

^g Without racemization.



Scheme 15. Improvement by stepwise procedure.

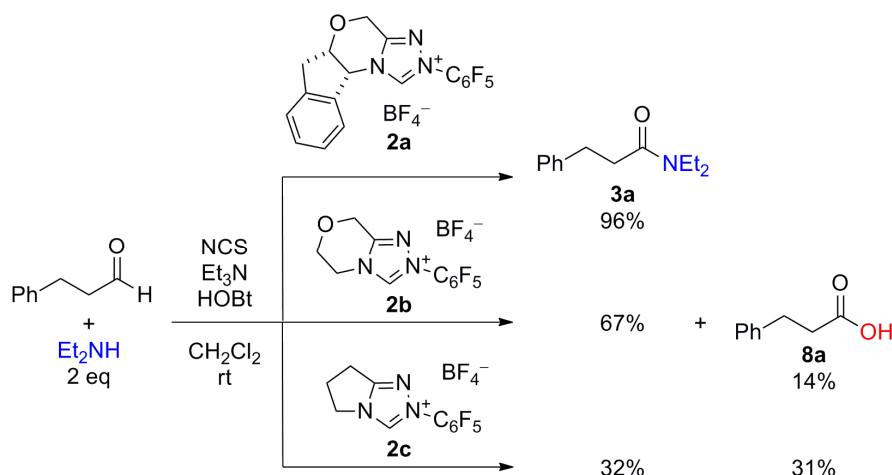
L-プロリン触媒を用いる手法はその他のアミンに対しても適用可能であった。**1a** とベンジルアミンの反応では、アミンを一度に加えると **3e** の収率は 39% であったが、アミンを 3 時間かけて加えることで **3e** の収率は 72% まで向上した (entry 5)。合成中間体として有用である Weinreb アミドが効率よく合成でき、**1a** とメトキシアミンの塩酸塩から **3f** が 81% 収率で得られた (entry 6)。アミノ酸も本反応に適用可能でフェニルアラニン *t*Bu エステルを用いると、ラセミ化を伴うことなく *N*-アシルアミノ酸が 76% 収率で得られた (entry 7)。アミノ酸の両エナンチオマーを用いて反応を行うと反応速度に優位な差が見られなかったことから (Scheme 16)、アミド化は Scheme 12 で示した **7** のようなアキラルな中間体を経て進行していることを示唆している。



Scheme 16. Attempted kinetic resolution.

第4節 求核剤の競争反応に対する NHC の効果

NCS を用いる条件でアミド化における最適なカルベン前駆体の探索を行った結果、**2a** を用いると最も良い結果が得られることが分かった。その際、用いるカルベン前駆体に依存して反応する求核剤が入れ替わるという興味深い知見が得られた。前駆体 **2a** に代えて **2b** を用いて反応を行うと、アミド **3a** が 67% 収率で得られるとともにカルボン酸 **8a** が 14% 収率で得られた (Scheme 17)。**2c** を用いると **3a** が 32% 収率で得られるとともに **8a** が 31% 収率で得られた。一方で、**2d-f** を用いると複雑な混合物が得られた (Figure 9)。



Scheme 17. Reactions using NHC **2a**–**2c**.

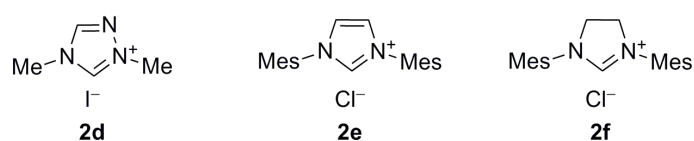
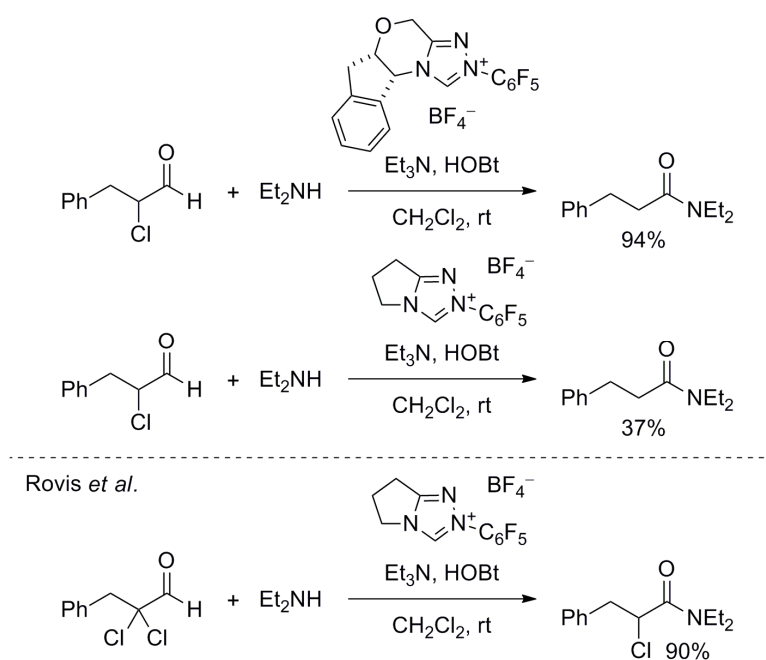


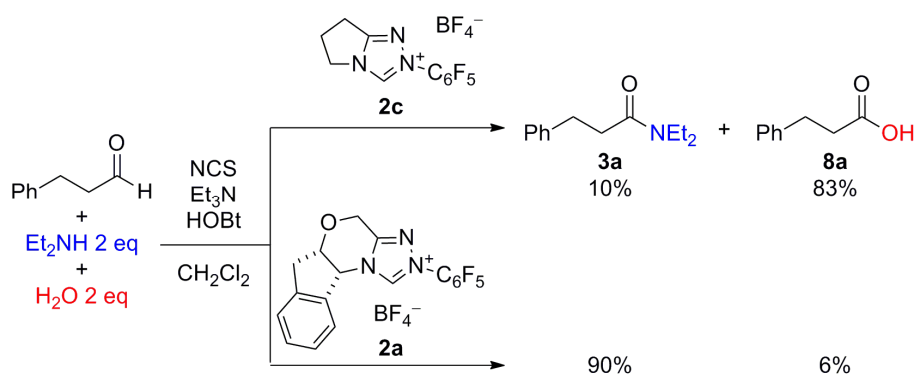
Figure 9. NHC precursors.

本反応はエナミンを経由するアルデヒドの α -クロロ化と Rovis らの開発したアミド化を 1 ポット化した反応である (Scheme 18)。Rovis らの条件はジクロロアルデヒドには有効である。しかし、モノクロアルデヒドのアミド化ではカルボン酸が副生して目的物が低収率にとどまるため、Rovis らとは異なるカルベン前駆体 **2a** を用いることが重要であった。



Scheme 18. Different reactivity of monochloroaldehyde and dichloroaldehyde.

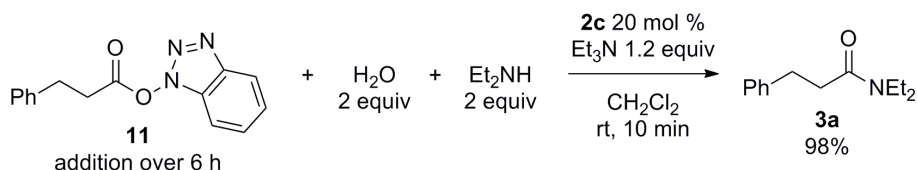
カルベン前駆体として **2c** を用い積極的に水を 2 当量加えて反応を行ったところ、**8a** の収率は 83% まで向上し **3a** の収率は 10% まで減少した (Scheme 19)。対照的に、前駆体 **2a** より生じる NHC は水を添加してもアミドを優先して生成した。



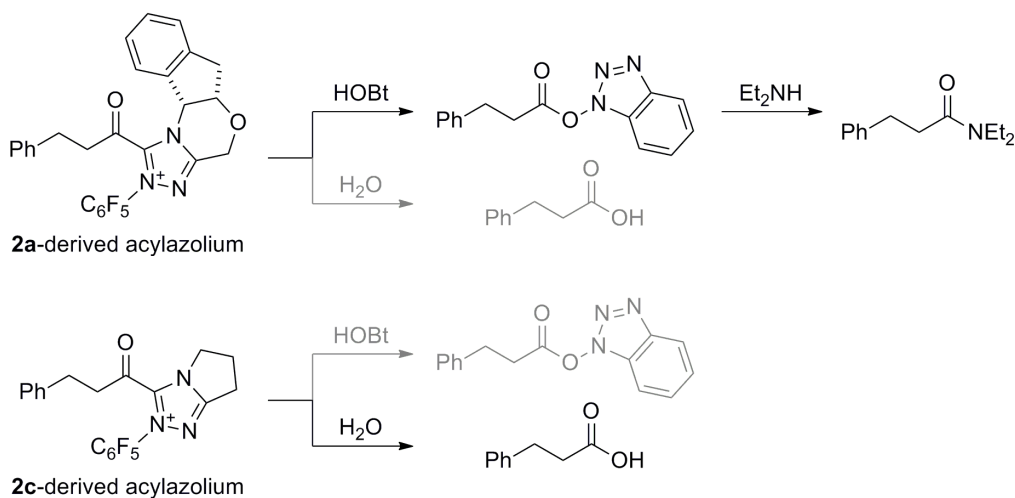
Scheme 19. Competitive reaction with water.

Scheme 12 で示した **6** のようなアシルアゾリウム種はアミンよりも水やアルコールと優先して反応することがすでに報告されている³²。従って本反応においてアミドは主に活性エステル **11** を経由して生成すると考えられる。実際にアミド **3a** の収率はNHPIやHOBtを加えなければ著しく低下した (Table 1, entry 3)。

そこでベンゾトリアゾイルエステル (**11**) に対する Et_2NH と水の競争反応を行い、**2c** 由来のカルベン存在下で Et_2NH と水のどちらが優先して反応するかを検証した (Scheme 20)。**11** を 6 時間かけて反応溶液中にゆっくりと滴下して反応を行ったが、**2c** より生じる NHC による水の活性化は観測されず、アミド **3a** のみが定量的に生成した。この結果から、カルボン酸 **5a** は HOBt エステル **11** を経由して生じるのではなく、**2c** 由来のアシルアゾリウムが水と優先して反応して生じることが明らかとなった (Scheme 21)。その一方で、**2a** 由来のアシルアゾリウムは HOBt と優先して反応しアミドを与える。



Scheme 20. Competitive reaction between H_2O and Et_2NH in the presence of **2c**-derived NHC.



Scheme 21. Structure of acylazolium controlled reaction partner.

Studer らは、アシルアゾリウムが優先して酸素求核剤をアシル化するのは、NHC が一般塩基触媒として酸素求核剤を優先的に活性化しているからだろう、という説を計算に基づいて提唱している⁴⁰。すなわち、NHC と MeOH 及び MeNH₂ との水素結合複合体の安定性の差と O—H 結合、N—H 結合の伸長を比較し、MeOH 複合体の方が安定で結合伸長も大きいことから、NHC がアミンよりもアルコールを優先的に活性化する、と提唱している。

そこで、NHC—HOBt 部分構造水素結合複合体及び NHC—H₂O 水素結合複合体の DFT 計算を行い、同様の評価を行った (Figure 10)。NHC—HOBt 部分構造水素結合複合体の C—H 結合長は 1.64 Å、NHC—H₂O 水素結合複合体の C—H 結合長は 1.99 Å であり、また複合体形成による安定化は NHC—HOBt 部分構造水素結合複合体の方が NHC—H₂O 水素結合複合体よりも 8.0 kcal/mol 大きく、NHC は HOBt 部分構造と複合体を形成しやすいことが分かった。これは p*K*_a の値から予想される通りである (HOBt 4.6, H₂O 15.7)。また、NHC との水素結合複合体形成によって HOBt 部分構造の O—H 結合 (0.97 Å) は 1.06 Å に、水の O—H 結合 (0.96 Å) は 0.99 Å に伸長されており、HOBt の方が求核剤としてより活性化されていることが示唆された。

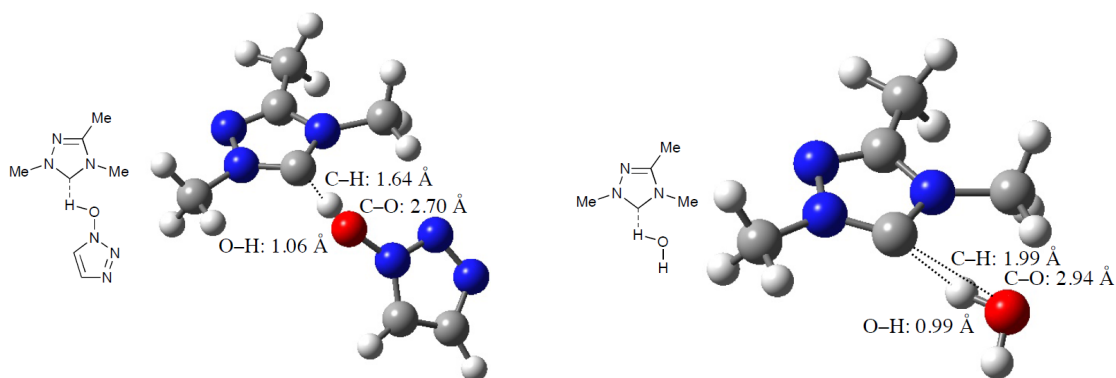
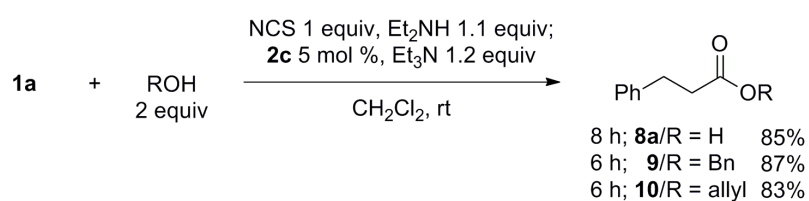


Figure 10. Calculated hydrogen-bond complexes.

しかし、嵩高い **2a** 由来のアシルアゾリウムに対して HOBt は水よりも速く反応するが、嵩高くない **2c** 由来のアシルアゾリウムに対しては水よりも遅い。これは、求核剤が NHC との複合体として活性化され反応する、という Studer の仮説では説明できない。アシルアゾリウム **6** と HOBt もしくは水との反応の選択性が用いる NHC に依存して入れ替わることは明らかとなったが、その理由については不明である。

第5節 酸素求核剤との反応

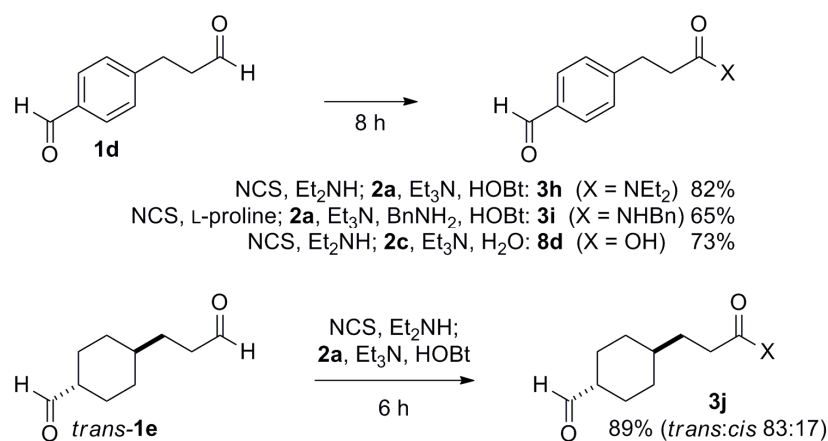
酸素求核剤との反応は Et_2NH を 1.1 当量に減量し HOBt 非存在下で反応を行うと収率よく進行した (Scheme 22)。5 mol % の **2c** 存在下カルボン酸 **8a** がアミド **3a** の生成を伴わず 85% 収率で得られた。ベンジルアルコールやアリルアルコールもよい酸素求核剤であり、**1a** がそれぞれ対応するエステル **9** 及び **10** へと収率よく変換された。



Scheme 22. Reaction of **1a** to give carboxylic acid and esters.

第6節 α -非分岐アルデヒド選択的なアミド化、エステル化、及び酸化反応

本反応の特徴を利用して官能基選択的な反応を行った (Scheme 23)。分子内に α -非分岐アルデヒド部位と芳香族アルデヒド部位を有する基質 (**1d**) に対し Et_2NH もしくは水を加えて反応を行うと、芳香族アルデヒド部位を保護することなく α -非分岐アルデヒド部位のみが選択的にアミド **3h** もしくはカルボン酸 **8d** へと変換され、**3h** が 82%収率、**8d** が 73%収率で得られた。L-プロリンを共触媒として用いてベンジルアミンと反応させるとアミド **3i** が化学選択的に 65%収率で得られ、芳香族アルデヒド部位のアミド化は全く観測されなかった。また、分子内に α -非分岐アルデヒド部位と α -分岐アルデヒド部位を有する基質 (**1e**) に対して反応を行うと、 α -非分岐アルデヒド部位のみが選択的にアミド **3j** へと変換された。**1e** の反応では α -分岐アルデヒド部位の α 位で部分的な異性化 (*trans* only から *trans:cis* 83:17) が観測されたが、これは α -分岐アルデヒド部位からもエナミンが生成したことを示唆してる。すなわち位置選択性はクロロ化におけるエナミンの立体障害に由来して発現すると考えられる。



Scheme 23. Chemoselective conversion of α -unbranched aldehydes to amides and carboxylic acids.

第7節 まとめ

以上まとめると、筆者は NHC 触媒による 1 ポットでの α -非分岐アルデヒドのアミド化、エステル化、及び酸化反応を開発した。本反応はエナミンを経由するアルデヒドの α -クロロ化と Rovis らの開発したアミド化の 1 ポット反応である。Rovis らの条件はジクロロアルデヒドには有効なものの、モノクロロアルデヒドのアミド化では目的物は低収率でしか得られないという制限があるため、Rovis らとは異なるカルベン前駆体 **2a** を用いることが重要であることを見出した。 α -非分岐アルデヒド部位の化学選択的な変換が可能である点、及び不安定な α -クロロアルデヒドの単離を必要としない点が特徴である。また、NHC の選択によって反応する求核剤の化学選択性を制御できる可能性を見出した。

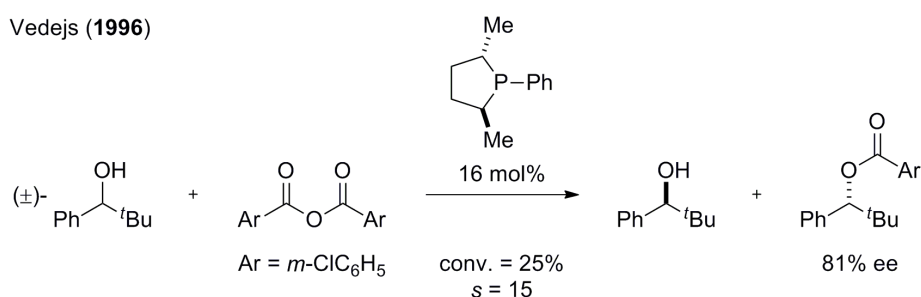
第3章 キラル NHC 触媒による第二級アルコールの不斉アシル化反応とカルボン酸塩の添加効果

第1節 第二級アルコールの不斉アシル化による速度論的光学分割の背景

キラル分子入手法の開発は現代有機化学において、未だ最重要研究課題の一つである。キラル分子の入手法として、天然に存在する光学活性化合物を誘導するキラルプール法、不斉補助基を用いるジアステレオ選択的反応やエナンチオ選択的反応を利用する不斉合成法、ラセミ体混合物から各エナンチオマーを分離する光学分割法などがある。

光学分割法の一つである速度論的光学分割は、収率が最大 50%に制限される反面、反応の変換率を上げるだけで 99% ee を越える光学純品の目的物を比較的容易に入手することができる点が利点であり、工業的にも用いられている重要なプロセスの 1 つである。

ラセミ体の第二級アルコールの不斉アシル化による速度論的光学分割は 1996 年以前は酵素法の独壇場であったが、1996 年に Vedejs らによってキラルなホスフィン触媒を用いる非酵素的な光学分割が初めて報告されて以来^{4 1} (Scheme 24)、様々な有機触媒を用いる手法が開発されてきた^{4 2,6b}。



Scheme 24. First organocatalytic kinetic resolution of secondary alcohol.

なお、光学分割の選択性の指標には両エナンチオマー間の反応速度比である *s* 値 (selectivity factor) が用いられる^{4 3} (Figure 11)。

$$s = \frac{k_{\text{fast}}}{k_{\text{slow}}} = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee)]} \quad \begin{array}{l} C : \text{conversion} \\ ee : \text{enantiomeric excess of recovered SM} \end{array}$$

Figure 11. Selectivity factor.

キラルホスフィンを求核触媒として用いる触媒的アシル化が先駆的な例であったが、以後はキラル DMAP 誘導体⁴⁴、キラル PPY 誘導体⁴⁵、キラル *N*-アルキルイミダゾール⁴⁶、キラルアミジン⁴⁷など窒素原子を反応点とする求核触媒が盛んに開発され、良好な結果が得られてきた (Figure 12)。当研究室では求核触媒に代えて有機酸触媒を用いた不斉アシル化による光学分割を報告している⁴⁸。

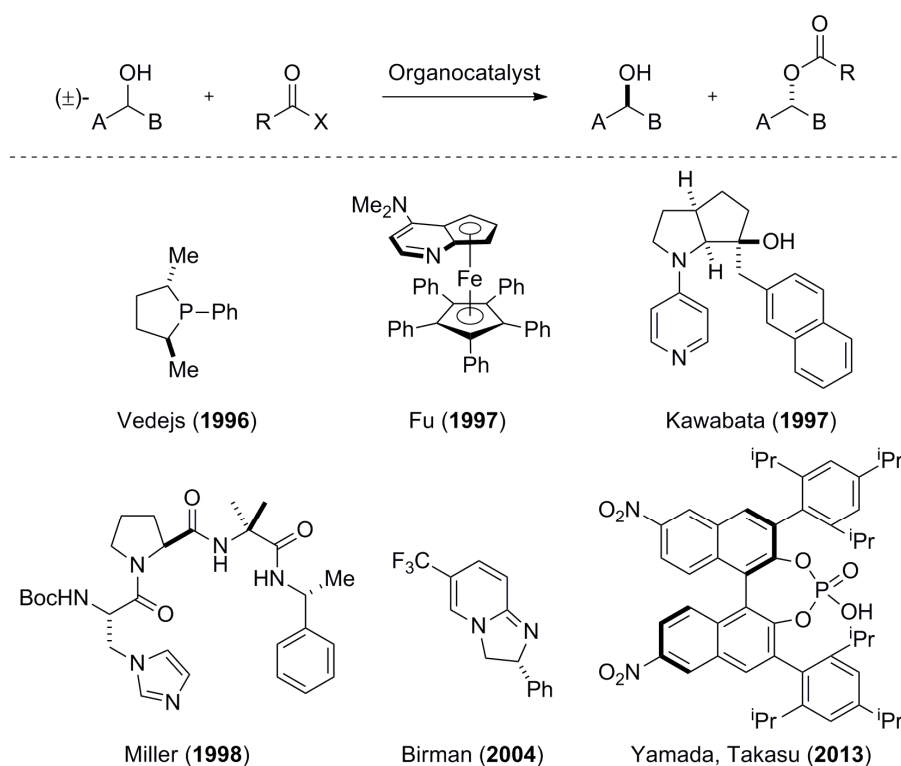
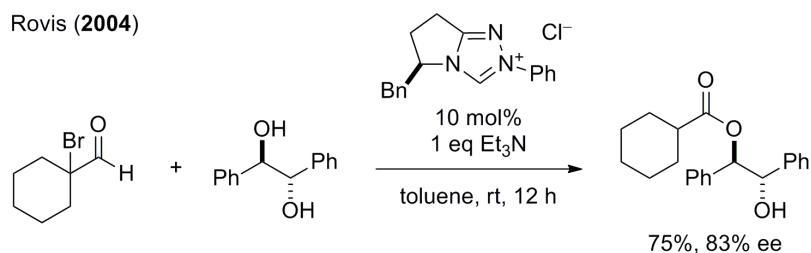


Figure 12. Organocatalysts for kinetic resolution of secondary alcohols.

一方でキラル NHC 触媒による第二級アルコールの不斉アシル化は数例報告されているが、いずれも一般性及び選択性に課題を残していた。2004 年に Rovis らは NHC 触媒によるメソジオールの不斉非対称化を報告しているが基質は一例のみであった^{34b} (Scheme 25)。

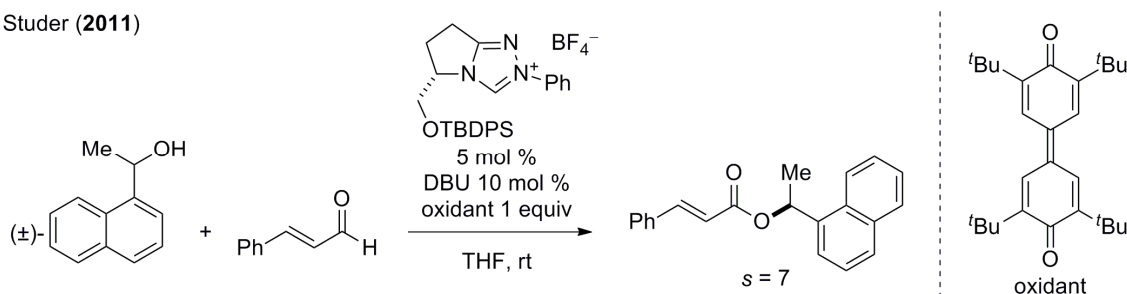
Rovis (2004)



Scheme 25. Desymmetrization of *meso*-Diol.

2011 年に Studer らによって NHC 触媒による第二級アルコールの速度論的光学分割が報告されたが、エナンチオマー間の反応速度比である s 値は低調なものに止まっていた⁴⁹ (Scheme 26)。

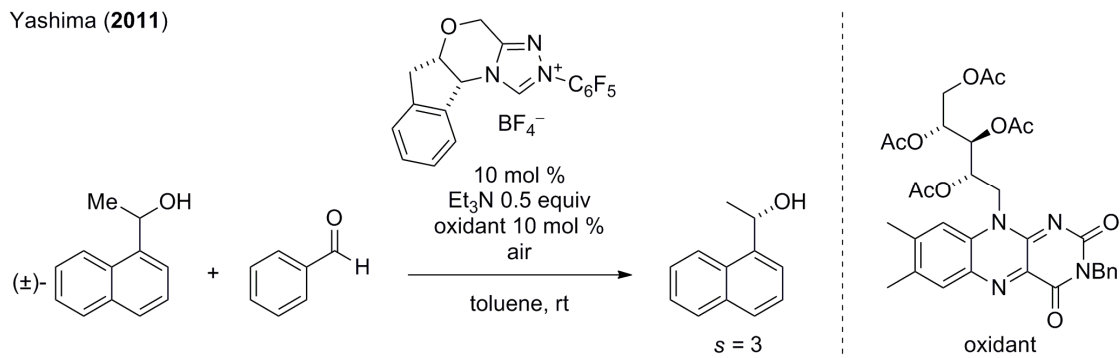
Studer (2011)



Scheme 26. Kinetic resolution of secondary alcohols by chiral NHC.

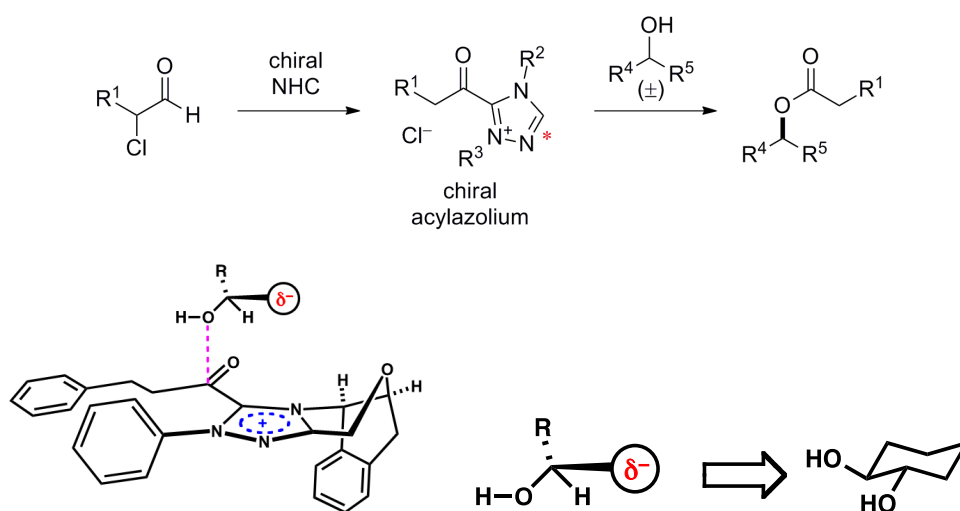
同時期に八島らによって第二級アルコールの速度論的光学分割が報告された。酸化剤の当量は触媒量化できているものの、やはり立体選択性に改善の余地があった⁵⁰ (Scheme 27)。

Yashima (2011)



Scheme 27. Kinetic resolution of secondary alcohols by chiral NHC.

上記の先行研究を踏まえ、筆者は第2章で開発したエステル化反応の更なる展開を目指し第二級アルコールの速度論的光学分割の開発に取り組むこととした。これまで低調に止まっている立体選択性を改善するにあたり、以下に示す作業仮説を立てた (**Scheme 28**)。すなわち、アシルアゾリウムのカチオン性のトリアゾール部位が静電相互作用によって、アルコールの電子豊富な部位をアトラクティブに認識することができるならば、高い選択性でアシル化が進行するのではないかと期待した。筆者はシクロヘキサンジオールに隣接水酸基がそのような置換基として働きうると期待し、光学分割の目的化合物に、キラル合成素子として有用である *trans*-1,2-シクロアルカンジオール⁵¹を選択した。



Scheme 28. Working hypothesis.

trans-1,2-シクロアルカンジオールの速度論的光学分割は Schreiner らがテトラペプチドイミダゾール型触媒を用いる成功例を報告しているが、ジアシル化の抑制が難しく、アルコール及びエステルの回収率が悪いという課題を残していた (**Figure 13**)。

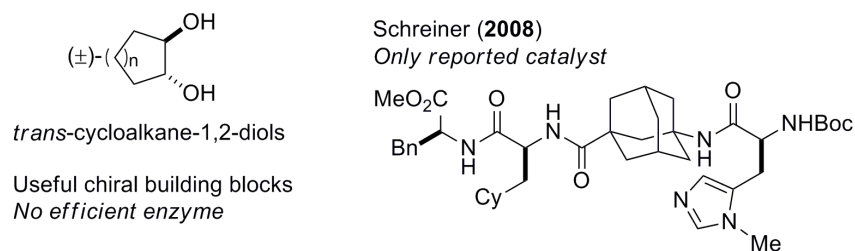
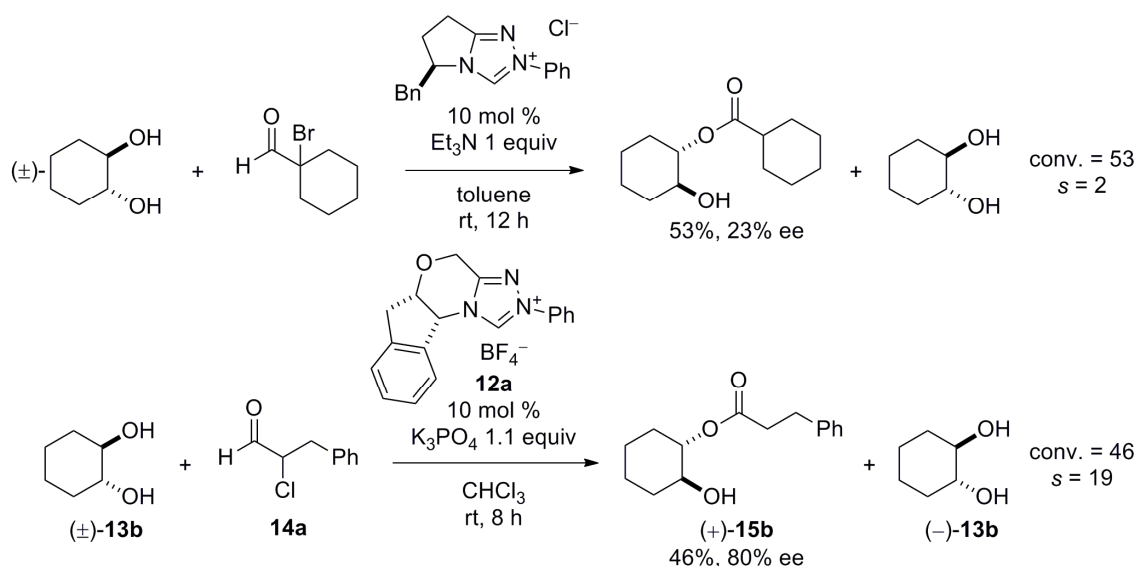


Figure 13. *trans*-Cycloalkane-1,2-diols.

第2節 *trans*-1,2-シクロヘキサンジオール光学分割の初期検討

まず、Rovis らのメソジオールの非対称化反応の条件を用いて *trans*-1,2-シクロヘキサンジオール光学分割を試みたところ、*s* 値は 2 に止まり、非対称化の条件は光学分割には適用できないことが確認された (Scheme 29)。

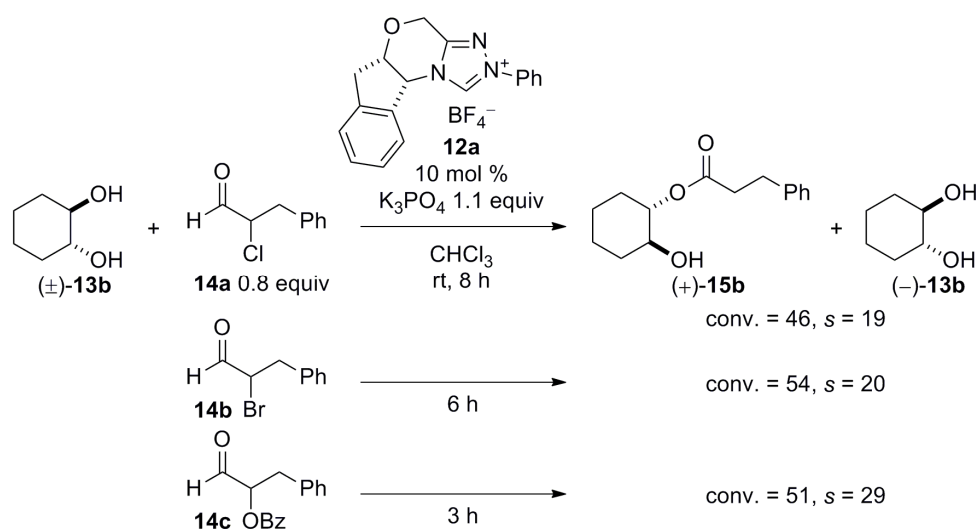
次に、キラル NHC 前駆体 (**12a**) とラセミ体の *trans*-1,2-シクロヘキサンジオール (**13b**) のクロロホルム溶液にリン酸カリウムを加えて室温で 10 分攪拌した。そこに α -クロロアルデヒド (**14a**) を加えて 8 時間攪拌したところ、エステル **15b** が 46% 収率、80% ee で得られ、68% ee のアルコール **13b** を 54% 回収した。*s* 値は 19 と比較的良好な選択性でエステル化が進行した。



Scheme 29. Rovis' conditions.

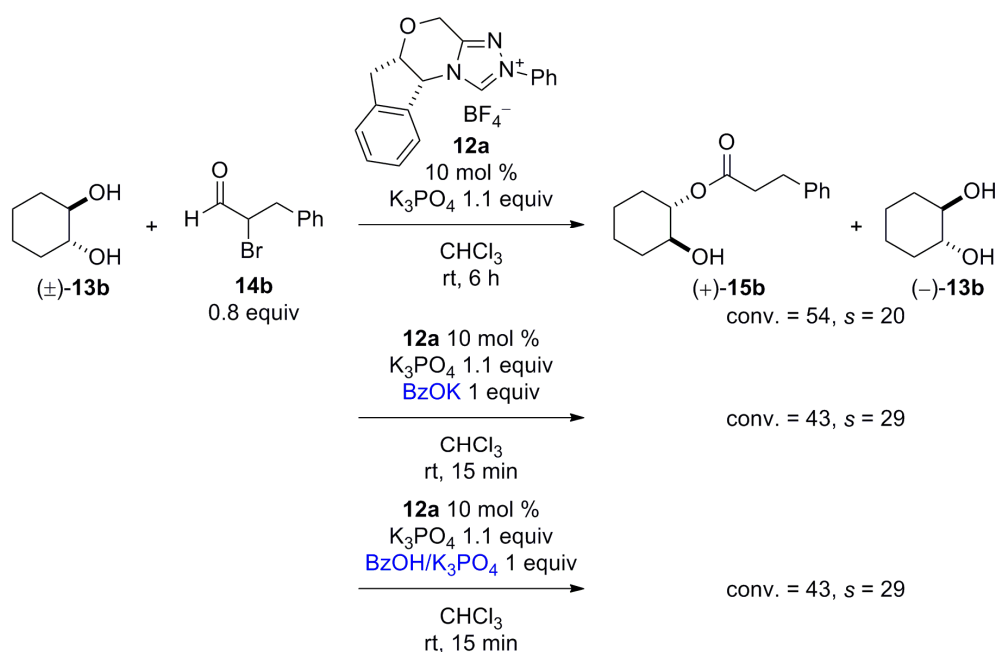
第3節 アルデヒドの脱離基の検討

α -クロロアルデヒド (**14a**) に代えて α -ブロモアルデヒド (**14b**) を用いると、反応速度はわずかに速くなり (54% conv. after 6 h) 同程度の選択性で ($s = 20$) で **15b** が得られた (Scheme 30)。次に α -ベンゾイルオキシアルデヒド (**14c**) を用いて反応を行ったところ、安息香酸イオンの脱離能が低いのに関わらず反応速度が加速するとともに (51% conv. after 3 h)、選択性も向上することが分かった ($s = 30$)。



Scheme 30. Effect of leaving group.

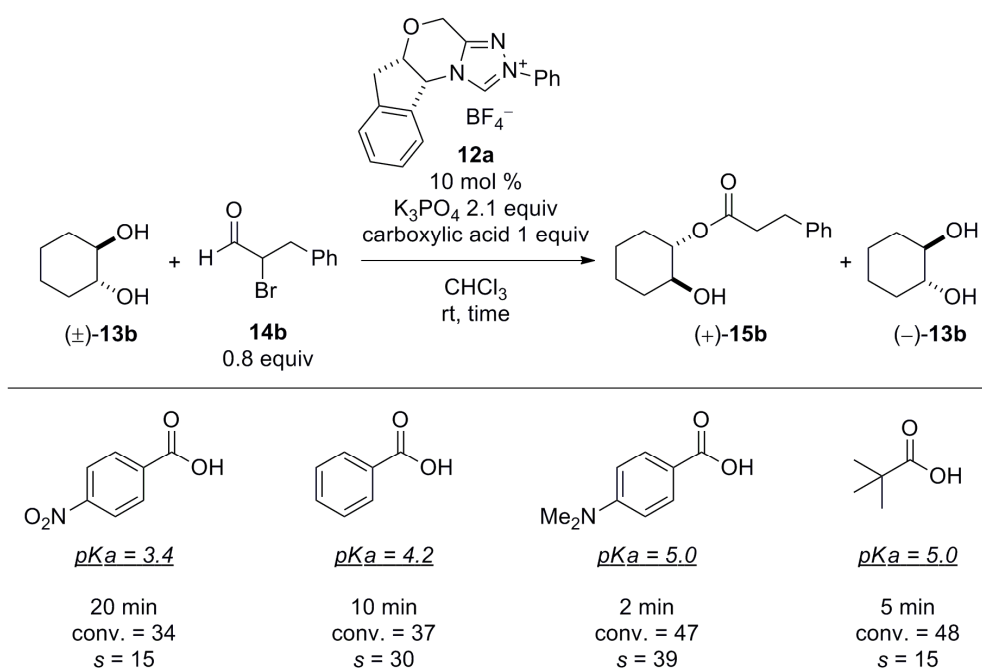
観測された反応加速及び選択性の向上は、反応の進行とともに遊離する安息香酸イオンに起因するのではないかと推測した。そこで **14b** に安息香酸カリウムを添加して反応を行ったところ、反応時間が3時間から15分へと大幅に短縮された (Scheme 31)。安息香酸とリン酸カリウムを1当量ずつ添加して系中で安息香酸カリウムを発生させて反応を行った場合も、全く同様の結果が得られた。そこで、実験操作の簡便なこちらの手法を用いて安息香酸イオンの効果をさらに調べることにした。



Scheme 31. Benzoate salt enhanced the rate and selectivity.

第4節 カルボン酸添加剤の検討

4-ニトロ、及び4-ジメチルアミノ安息香酸塩を用いて結果を比較したところ、用いる安息香酸塩の塩基性が増すにしたがい反応速度と立体選択性が向上することが分かった (Scheme 32)^{5,2}。4-ジメチルアミノ安息香酸塩を用いると反応の変換率はわずか2分後に47%に達し、 s 値は39まで向上した。これらの結果から系中で生じたカルボン酸イオンが塩基として作用していることが示唆された。4-ジメチルアミノ安息香酸塩と同程度の塩基性度を有するピバル酸塩を用いて反応を行うと、反応速度は向上するものの選択性が低下したことから適切な構造を有することも重要であることが示唆された。



Scheme 32. Effect of basicity and structure of carboxylate.

なお、反応を短時間で停止して比較しても s 値は一定であり、 s 値を選択性の指標とすることの妥当性が確認された (Table 3)。

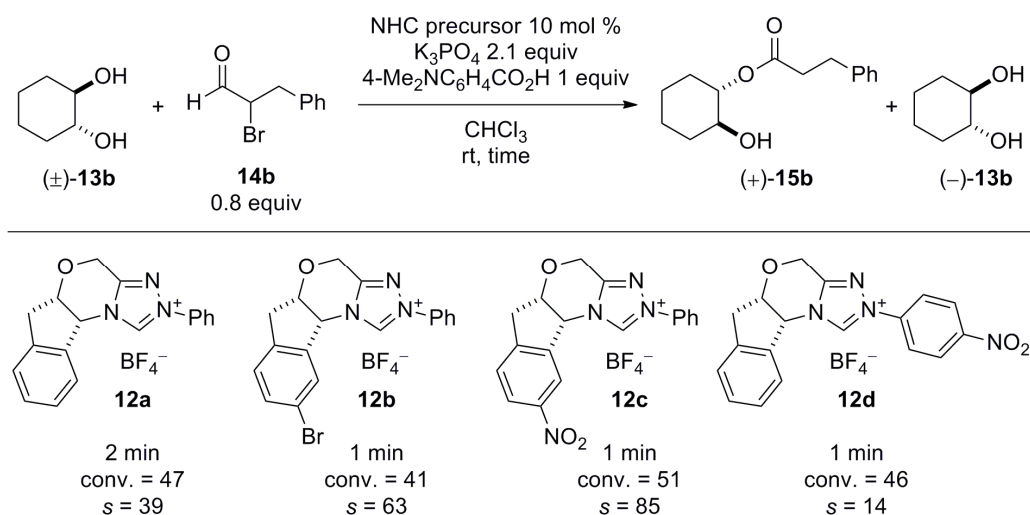
Table 3. Independence of the s value on the conversion.

Reaction scheme showing the asymmetric acetalization of (\pm)-13b with 14b catalyzed by 12a (2 mol %) in CHCl_3 at room temperature, using BzOK (1 equiv) and K_3PO_4 (1 equiv). The products are (+)-15b and (-)-13b.

entry	time	conversion	ester	alcohol	s
1	15 min	17	93% ee	19% ee	31
2	1 h	25	92% ee	31% ee	30
3	2.5 h	35	90% ee	49% ee	30

第5節 カルベン前駆体及び塩基の検討

キラル NHC の構造を修飾するとさらに選択性が向上した (Scheme 33)。インダン骨格上に臭素原子を導入したカルベン前駆体 (**12b**) は臭素原子を持たない **12a** に比べてよい結果を与えた (40% conv. after 1 min, $s = 62$)。インダン骨格上にニトロ基を有するカルベン前駆体 (**12c**) を用いると選択性はさらに向上した (51% conv. after 1 min, $s = 85$)。一方、*N*-アリール基上にニトロ基を導入したカルベン前駆体 (**12d**) を用いると選択性は低下した (46% conv. after 1 min, $s = 14$)。*N*-アリール置換基の立体効果及び電子状態が NHC の機能に大きな影響を与えることは知られていた⁵³。本結果は遠隔部位であるインダン骨格を修飾することにより NHC の機能をさらに調整できることを示している。



Scheme 33. Modification of chiral NHC.

塩基の効果について調べたところ、プロトンスポンジを用いることでアルデヒドの当量を低減でき、高い選択性で **13b** の光学分割が進行した (Table 4)。

Table 4. Effect of base.

Reaction scheme showing the conversion of (±)-13b and 14b to (+)-15b and (-)-13b using catalyst 12a (10 mol %), base (1 equiv), and CHCl₃ at room temperature for 12 h.

base	14b	conversion	(+)-15b	(-)-13b	s
K ₂ CO ₃	1.0 equiv	65%	46% ee	86% ee	7
Cs ₂ CO ₃	1.0 equiv	18%	65% ee	14% ee	5
K ₃ PO ₄	0.8 equiv	56%	72% ee	92% ee	19
Et ₃ N	1.0 equiv	46%	78% ee	68% ee	17
DIPEA	1.0 equiv	49%	76% ee	75% ee	16
proton sponge	0.8 equiv	53%	78% ee	89% ee	23

第 6 節 カルベン前駆体及びカルボン酸塩の触媒量の検討

カルボン酸塩添加剤を 10 mol %まで低減しても十分な選択性で分割が進行した (Table 5, *s* = 96; entry 1)。前駆体 **12c** は 0.1 mol %まで低減可能であった (*s* = 115; entry 2)。低温で反応を行うと選択性はさらに向上したが (*s* = 193 at 0 °C, *s* = 239 at -20 °C; entries 3 and 4)、反応速度は顕著に低下し、触媒を増量する必要があった。

Table 5. Catalyst loading.

Reaction scheme showing the conversion of (±)-13b and 14b (0.8 equiv) to (+)-15b and (-)-13b using catalyst 12c (10 mol %), proton sponge (1.2 equiv), and 4-Me₂NC₆H₄CO₂H (10 mol %) in CHCl₃ at various temperatures and times.

entry	12c/mol %	temp	time	conv. (%)	s
1	10	rt	1 min	32	96
2	0.1	rt	4 h	28	115
3	0.5	0 °C	3 h	34	193
4	1	-20 °C	48 h	35	239

第7節 基質一般性の検討

基質一般性の検討を行った。6員環、7員環、及び8員環のシクロアルカンジオールを用いたところいずれも良好な選択性で不斉アシル化が進行した (Table 6, entries 2–4)。5員環のシクロペンタンジオールでは他の基質に比べて選択性が低下したものの ($s = 18$)、過去の報告例^{51f} ($s = 8$) よりも高い選択性で分割が進行した (entry 1)。シクロヘキセン誘導体 (**13e**) も良好な選択性でアシル化された ($s = 136$; entry 5)。アシル化剤となる **14b** を増量して反応時間を延長すると反応の変換率が 50%を超え、光学純品のジオール(–)-**13b–e** (>99% ee) を比較的容易に入手することができた (entries 6–9)。ジアシル化体等の副生成物が一切得られず、定量的に **15** 及び **13** が得られるのは特筆すべき点である。

Table 6. Kinetic resolution of diols.

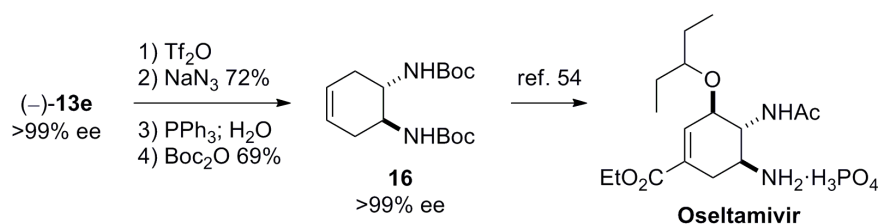
$(\pm)\text{-13} + \text{14b} \xrightarrow[\text{CHCl}_3, 0^\circ\text{C}]{\text{12c 0.5 mol \%}, \text{proton sponge 1 equiv}, \text{4-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H 10 mol \%}} \text{15} + \text{13}$

entry	13	time	15	recovered 13	<i>s</i>
1	13a $n = 5$	14 h	(–)- 15a 39%, 82% ee	(–)- 13a 60%, 54% ee	18
2	13b $n = 6$	8 h	(+)- 15b 42%, 98% ee	(–)- 13b 58%, 70% ee	218
3	13c $n = 7$	8 h	(+)- 15c 43%, 97% ee	(–)- 13c 55%, 77% ee	149
4	13d $n = 8$	8 h	(+)- 15d 42%, 98% ee	(–)- 13d 57%, 69% ee	196
5	 13e	8 h	(+)- 15e 41%, 97% ee	(–)- 13e 57%, 69% ee	136
6 ^a	13b	17 h	(+)- 15b 53%, 88% ee	(–)- 13b 46%, >99% ee	
7 ^a	13c	12 h	(+)- 15c 53%, 85% ee	(–)- 13c 46%, >99% ee	
8 ^a	13d	14 h	(+)- 15d 52%, 91% ee	(–)- 13d 48%, >99% ee	
9 ^{a,b}	13e	12 h	(+)- 15e 54%, 83% ee	(–)- 13e 44%, >99% ee	

^a0.7 equiv of **14b**. ^b5 g of (±)-**13e**.

第8節 タミフル合成中間体への誘導

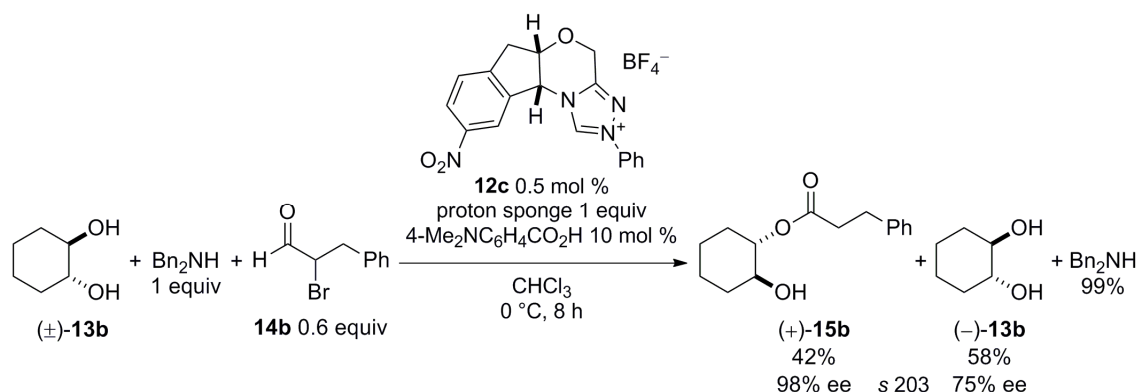
本反応を 5 g グラムスケールで実施し、光学純品のジオール(–)-**13e** (>99% ee) を 2.2 g 得た (Table 6, entry 9)。二つの水酸基をトリフルリ化し、立体反転を伴ってアジドへと変換した (Scheme 34)。トリフェニルホスフィンを用いる還元と Boc 保護を行うと、ラセミ化を伴うことなく抗インフルエンザ薬タミフルの合成中間体 **16** が得られた^{5 4}。



Scheme 34. Formal synthesis of Oseltamivir from (–)-**13e**.

第9節 遊離アミン存在下での光学分割

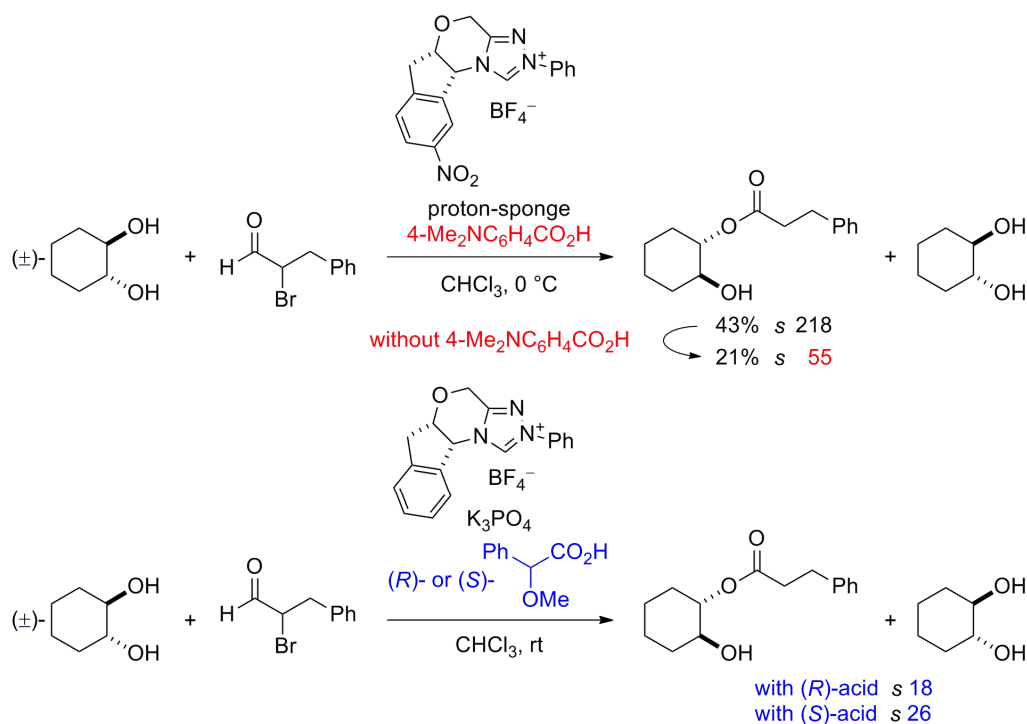
本反応においてアシル化剤として触媒的に生成するアシルアゾリウムは、本来求核性の高い窒素求核剤よりも求核性の低い酸素求核剤を優先してアシル化する³²。この興味深い選択性を活かした本不斉アシル化反応の官能基共存性を例示すべく、フリーのジベンジルアミン存在下光学分割を行った (Scheme 35)。共役酸の $\text{p}K_{\text{a}}$ の値を考慮すると (Bn_2NH_2^+ , 7.7; $\text{proton sponge} \cdot \text{H}^+$, 12.1)^{5 5}、ジベンジルアミンの大部分は遊離した形で存在しているはずである。ラセミ体の **13b** を用いて光学分割を行ったところ、アミンを添加しない場合 (43% conv. after 8 h, $s = 218$; Table 6, entry 2) とほぼ同様の結果が得られた (42% conv. after 8 h, $s = 203$)。ジベンジルアミンも定量的に回収され、アミンは本反応に干渉せず共存可能であることが示された。



Scheme 35. Enantio- and chemoselective *O*-acylation in the presence of free amine.

第 10 節 カルボン酸の添加効果に関する考察

本反応では用いるカルボン酸の酸性度や構造が選択性に影響を与える（第 4 節）。Table 6, entry 2 の結果をカルボン酸添加剤を加えない反応を行って比較したところ、反応速度及び立体選択性が劇的に低下した (Scheme 36, conv. after 8 h from 42% to 23%; *s* from 218 to 55)。さらに、キラルなカルボン酸添加剤の絶対立体配置が不斉アシル化の立体選択性に影響を与えることが分かった。添加剤を加えない場合と比べ (*s* = 20; Scheme 30)、安息香酸に代えて *R* 体もしくは *S* 体の *O*-メチルマンデル酸を加えて反応を行ったところ、*S* 体のエナンチオマーを用いた場合は立体選択性が向上したのに対し (*s* = 26)、*R* 体を用いると選択性は低下した (*s* = 18)。これらの結果からカルボン酸より生じるカルボキシラートが本反応の立体選択性を決定する段階であるアルコールのアシル化段階に関与していることは明らかである。



Scheme 36. Carboxylate influences enantioselectivity.

まとめ

筆者はインダン骨格上にニトロ基を導入した新規キラル NHC 触媒を用い、水素結合ドナー隣接基を有する第二級アルコールの高立体選択的な速度論的光学分割及び不斉非対称化を開発した。その過程でカルボン酸塩添加剤によって反応速度及び立体選択性が著しく向上することを見出し、カルボキシラートが C-O 結合形成段階において一般塩基触媒として作用していることを明らかにした。人工触媒を用いる反応系においてアキラルな添加剤がしばしば触媒機能を増大させる共触媒として作用することが知られている⁵⁶。近年 NHC 触媒を用いる不斉反応において弱酸性の添加剤が塩基性を有する NHC と共存でき、共触媒として機能することが見い出されたが⁵⁹、一方で塩基性の NHC に加えて塩基の添加剤を共触媒として作用させた例は知られていなかった。遊離アミンが共存可能な点は既存の不斉アシル化法にはない特徴である。

第4章 ニトロインダン型 NHC 触媒による不斉ベンゾイン反応及び不斉ステッター反応

Stetter 反応

2 mol %のカルベン前駆体を用いて分子内 Stetter 反応を行い4時間で反応を停止した。ニトロ基を有する前駆体を用いると目的物が 89%収率で得られ、ニトロ基のない前駆体 (52%収率) と比べて反応加速が観測された。

Stetter 反応ではトリアゾリリデン NHC の *N*-アリアル置換基が電子不足なほど反応が加速することが報告されている。この結果からインダン骨格上のニトロ基は反応点から遠隔であるにもかかわらず、誘起効果により NHC がより電子不足となり、Breslow 中間体の生成を促進していることが示唆された。

芳香族アルデヒドの不斉ホモベンゾイン反応

インダン骨格を持つカルベン前駆体を用いてベンズアルデヒド同士の不斉ホモベンゾイン反応を行い1.5時間後の変換率を比較した。ニトロ基を持たない前駆体を用いた場合は 66%収率、83% ee、ニトロ基を有する前駆体を用いた場合は 85%収率、94% ee でベンゾイン成績体を得られた。反応速度の加速とエナンチオ選択性の向上が見られニトロインダン型 NHC 触媒は不斉ベンゾイン反応にも有効であることが示された。

不斉ホモベンゾイン反応では反応速度だけでなくエナンチオ選択性も向上した。反応速度の向上は、先の Stetter 反応と同様に Breslow 中間体の生成が促進されたためであると理解できる。一方、エナンチオ選択性の向上は Houk の仮説に基づいて説明できる。Houk らは不斉ベンゾイン反応の遷移状態において、求核剤である Breslow 中間体と求電子剤である芳香族アルデヒドの間に働くイミニウム- π 相互作用がエナンチオ選択性の発現に重要であるというモデルを、理論計算に基づいて提唱している。ニトロインダン型 NHC では、ニトロ基の誘起効果により Breslow 中間体のイミニウム部位がより電子不足になると考えられる。その結果、遷移状態におけるイミニウム- π 相互作用がより有利に働き、立体選択性が向上したのではないかと考えた。

脂肪族アルデヒド-芳香族アルデヒド間の不斉交差ベンゾイン反応

Rovis らの開発したキラル NHC 前駆体、ベンズアルデヒド、ヒドロシナムアルデヒド、及び MS4A のジクロロメタン溶液に酢酸ナトリウムを加えて室温で10時間攪拌したところ、ヒドロシナムアルデヒドより生じた Breslow 中間体が優先的にベンズアルデヒドへ付加し、目的物が 22%収率、4% ee で得られた。なお、もう一方の交差ベンゾイン成績体はほとんど生成しなかった (7:1)。

インダン骨格上にニトロ基を導入した前駆体を用いると化学選択性及び立体選択性が向上した (42% ee, 15:1)。

不斉収率には改善の余地を残すものの、交差ベンゾイン反応においても収率と化学選択性の向上にニトロインダン型 NHC が有効であることが分かった。ニトロ基を導入した前駆体由来の NHC による化学選択性の向上は、ニトロ基の誘起効果によって NHC の求核性が低下し、求電子性の高いヒドロシナムアルデヒドに優先的に付加したためだと思われる。また、立体選択性の向上は、ホモベンゾイン反応の時と同様にニトロ基の誘起効果によって遷移状態におけるイミニウム- π 相互作用が増強したためだと説明できる。

まとめ

ニトロインダン型 NHC 触媒を分子内 Stetter 反応、ホモベンゾイン反応、及び交差ベンゾイン反応に適用した。分子内 Stetter 反応では反応加速が観測され、芳香族アルデヒドの不斉ホモベンゾインでは反応速度及び選択性が向上した。また、不斉交差ベンゾイン反応では化学選択性及び立体選択性が向上した。これらは、触媒のニトロ基が反応点から遠隔に存在するにも関わらず、誘起効果により NHC 部位の電子密度を低下させていることを示唆する結果である。

以上の結果から、第 3 章で述べた不斉アシル化反応においても、ニトロ基の誘起効果が Breslow 中間体の生成の促進、アシルアゾリウム中間体の求電子性の向上、四面体中間体を与えるアシル化遷移状態における四面体中間体からの NHC の脱離の促進、などにより光学分割の収率、選択性の向上に寄与した可能性がある。

- ¹ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- ² Stork, G.; Terrel, R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029.
- ³ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ⁴ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ⁵ Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.
- ⁶ (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) 進化を続ける有機触媒, 丸岡 啓二; 化学同人
- ⁷ (a) Wanzlick, H.-W. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 75. (b) Wanzlick, H.-W.; Kleiner, H.-J. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 1204; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 65.
- ⁸ Bauschlicher, C. W., Jr.; Schaefer, H. F., III; Bagus, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7106.
- ⁹ Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1746.
- ¹⁰ (a) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021. (b) Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrler, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61.
- ¹¹ Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1891.
- ¹² Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743.
- ¹³ (a) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298. (b) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725.
- ¹⁴ Ukai, T.; Tanaka, S.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 269-300. (*Chem. Abstr.* **1951**, *45*, 5148.)
- ¹⁵ Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- ¹⁶ (a) O'Toole, S. E.; Rose, C. A.; Gundala, S.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 347. (b) Jin, M. Y.; Kim, S. M.; Han, H.; Ryu, D. H.; Yang, J. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 880.
- ¹⁷ (a) Stetter, H. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639. (b) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, *40*, 407.
- ¹⁸ Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J.*

Am. Chem. Soc. **2001**, *123*, 9696.

- ^{1 9} Wong, F. T.; Patra, P. K.; Seayad, J.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2333.
- ^{2 0} Miyashita, A.; Matsuda, H.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2627.
- ^{2 1} Suzuki, Y.; Toyota, T.; Imada, F.; Sato, M.; Miyashita, A. *Chem. Commun.* **2003**, 1314.
- ^{2 2} Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432.
- ^{2 3} He, J.; Zheng, J.; Liu, J.; She, X.; Pan, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4637.
- ^{2 4} Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.
- ^{2 5} Burstein, C.; Tschan, S.; Xie, X.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 2418.
- ^{2 6} He, M.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131.
- ^{2 7} Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2740.
- ^{2 8} Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5334.
- ^{2 9} (a) R. Kluger, R.; Tittmann, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1797. (b) Frank, R.; Leeper, F.; Luisi, B. *Cell. Mol. Life Sci.* **2007**, *64*, 892.
- ^{3 0} Daigo, K.; Reed, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 659.
- ^{3 1} White, F. G.; Ingraham, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3109.
- ^{3 2} Owen, T. C.; Richards, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2520.
- ^{3 3} Owen, T. C.; Harris, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6136.
- ^{3 4} (a) Chow, K. Y.-K.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126. (b) Reynolds, N. T.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518.
- ^{3 5} Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1673.
- ^{3 6} De Sarkar, S.; Grimme, S.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190.
- ^{3 7} (a) Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796. (b) De Sarkar, S.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992.
- ^{3 8} Yoshikai, K.; Hayama, T.; Nishimura, K.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 681.
- ^{3 9} Tsujimoto, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2352.
- ^{4 0} (a) De Sarkar, S.; Grimme, S.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190. (b) Movassaghi, M.; Schmidt, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453.
- ^{4 1} Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430.
- ^{4 2} Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012.
- ^{4 3} To express the enantioselectivity in kinetic resolution, *s* is defined as the ratio of

reaction rate constants for the fast- and slow-reacting enantiomers of the starting material. In simple first-order kinetics, $s = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} = \ln[(1 - C)(1 - ee')]/\ln[(1 - C)(1 + ee')] = \ln[1 - C(1 + ee)]/\ln[1 - C(1 - ee)]$, where $C = ee'/(ee' + ee)$ is the conversion and ee and ee' are the enantiomeric excesses of the product and recovered starting material, respectively. See: (a) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249. (b) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3974.

- ^{4 4} Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1492.
- ^{4 5} Kawabata, T.; Nagato, M.; Takasu, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169.
- ^{4 6} Jarvo, E. R.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Bonitatebus, P. J. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11638.
- ^{4 7} Birman, V. B.; Uffman, E. W.; Jiang, H.; Li, X.; Kilbane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12226.
- ^{4 8} Harada, S.; Kuwano, S.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10227.
- ^{4 9} De Sarkar, S.; Biswas, A.; Song, C. H.; Studer, A. *Synthesis* **2011**, 1974.
- ^{5 0} Iwahana, S.; Iida, H.; Yashima, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8009.
- ^{5 1} (a) Seemayer, R.; Schneider, M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 49. (b) Naemura, K.; Fukuda, R.; Murata, M.; Konishi, M.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2385. (c) Matsumura, Y.; Maki, T.; Murakami, S.; Onomura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2052. (d) Gissibl, A.; Finn, M. G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2325. (e) Mazet, C.; Roseblade, S.; Köhler, V.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1879. (f) Müller, C. E.; Wanka, L.; Jewell, K.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6180. (g) Hrdina, R.; Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2689. (h) Hrdina, R.; Müller, C. E.; Wende, R. C.; Wanka, L.; Schreiner, P. R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2498.
- ^{5 2} pK_a values: (a) 4-Nitrobenzoic acid, 3.41: de Bettencourt-Dias, A.; Viswanathan, S. *Dalton Trans.* **2006**, 4093. (b) Benzoic acid, 4.01: Vulpius, D.; Geipel, G.; Baraniak, L.; Bernhard, G. *Spectrochim. Acta, Part A* **2006**, 63, 603. (c) 4-Dimethylaminobenzoic acid, 4.92: Smiataczowa, K.; Wawrzynow, A.; Korewa, R. *Pol. J. Chem.* **1995**, 69, 1306.
- ^{5 3} (a) He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8418. (b)

- Takikawa, H.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2713. (c) Rovis, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2. (d) Liu, F.; Bugaut, X.; Schedler, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12626.
- ^{5 4} Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312.
- ^{5 5} (a) Yang, D.; Zuccarello, G.; Mattes, B. R. *Macromolecules* **2002**, *35*, 5304. (b) Hibbert, F.; Hunte, K. P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1895.
- ^{5 6} Vogl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570.